

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N° 185

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marie BUISSON

Née le 15 Septembre 1902 à Villejuif (Seine)

LA THÉRAPEUTIQUE INTRA-CÉRÉBRALE
DE LA PARALYSIE GÉNÉRALE

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Marie BUISSON

Née le 15 Septembre 1902 à Villejuif (Seine)

LA THÉRAPEUTIQUE INTRA-CÉRÉBRALE
DE LA PARALYSIE GÉNÉRALE

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1940

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR - VALLERY - RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	{ ABRAMI.
	{ FIESSINGER.
	{ LOEPER.
	{ RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	{ CUNÉO.
Clinique chirurgicale	{ GOSSET.
	{ GRÉGOIRE.
	{ LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	{ COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	{ JEANNIN.
	{ LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	{ HAZARD.
Professeurs sans chaire	{ MULON.
	{ OLIVIER.
	{ SANNIÉ.
	{ VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne.	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER ...	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.
DELARUE.	Anatomie pathologique.
DELAY.	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)....	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON.....	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO.	Pathologie chirurgi- cale.
GALLIARD.....	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{me} GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pa- thologique.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.	
GIROUD.....	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN.....	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ...	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimen- tale.
LENÈGRE	Pathologie médicale.
M ^{me} J. LÉVY.....	Pharmacologie.
MARCHAL.	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL.....	Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgi- cale.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÉNÈQUE.....	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH.....	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LARDENNOIS....	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER.....	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.	PASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ		BROCQ	
CATHALA.....		CADENAT	
CHABROL.....		GATELLIER	
CHEVALLIER ...		de GAUDART	
DONZELOT.....		d'ALLAINES...	
DUVOIR.....		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET ..	
HUGUENIN		MOURE	
LAROCHE (G.)..		QUENU	
LIAN			
MOREAU			
PIÉDELIÈVRE ..			
SÉZARY.....			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
METZGER			
PORTES			
VIGNES.....			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Ce travail, dont les éléments cliniques, anatomiques, expérimentaux, ont été arrêtés en mars 1939, aurait dû paraître au mois de juillet de cette année. Des obstacles matériels ne l'ont pas permis.

J'exposais, à l'origine, la Thérapeutique intra-cérébrale des diverses maladies mentales ; les circonstances actuelles n'autorisent pas l'impression d'un si volumineux mémoire ; je me suis donc limitée à la Paralyse générale.

J'ai supprimé les schémas, les dessins de coupes microscopiques, les reproductions de radiographies qui facilitaient la lecture d'un texte, devenu dès lors, je le crains, un peu trop sec, sinon difficile.

Il a peut-être été vain de tenter de raccorder, sans qu'il y paraisse, les parties mutilées de ma première rédaction.

Je m'excuse auprès de mon Maître le Docteur Ducosté dont j'aurais aimé exposer mieux et plus complètement, et comme elle en est digne, l'Œuvre remarquable à laquelle rien, jusqu'à présent, ne se peut comparer en psychiatrie.

J'ai collaboré depuis 10 ans avec M. Ducosté, 8 ans à son laboratoire, puis interne de son service.

Je lui dois tout : je ne pourrai jamais m'acquitter.

Je garde à mes Maîtres des Hôpitaux de Paris une fidèle et respectueuse affection :

le Professeur LOEPER qui veut bien, encore, me faire l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse ;

le Professeur MATHIEU, qui fut mon premier guide : grand honneur et grand bonheur. J'ai appris de lui ce qu'est la vraie Clinique : science, lucidité, conscience. Et une si totale bonté...

A ses côtés, le Docteur GÉRARD-MARCHANT, chirurgien des hôpitaux, m'a toujours prodigué les plus précieux conseils ; il m'a honorée de tant de paternel intérêt que je ne sais comment l'en remercier.

Le Professeur agrégé SOULIÉ, médecin des hôpitaux, m'a donné les premières leçons de médecine. Il sait la reconnaissance et l'attachement que je lui porte. Qu'il me soit permis de lui en renouveler ici l'assurance.

Je remercie de même cœur mes autres maîtres des hôpitaux : les Professeurs GUILLAIN, HARVIER, les Docteurs FERRAND, CHEVRIER ; mes chefs dans les hôpitaux psychiatriques : les Docteurs Rogues de FURSAC, MARCHAND, BROUSSEAU — tous les médecins de Villejuif.

Je ne saurais oublier le Professeur RAMON. Je lui suis profondément reconnaissante des conseils qu'il a bien voulu me donner, avec cette bonté et cette simplicité qui vont droit au cœur.

J'exprime de nouveau au Professeur PRENANT et au savant Docteur MAY, mes remerciements les plus sincères pour les excellentes et fécondes leçons qu'ils m'ont prodiguées quand je fus leur élève, au Cours d'histologie supérieure de la Sorbonne.

Et je n'oublie pas mes chers camarades d'internat de Villejuif, qui, tous, montent aujourd'hui une autre garde, plus sévère, aux frontières de l'Est. Notre affectueux souci ne les quitte point. Puissent-ils nous revenir bientôt !

CHAPITRE PREMIER

LA THÉRAPEUTIQUE INTRA-CÉRÉBRALE DE LA PARALYSIE GÉNÉRALE

I. — L'impaludation cérébrale

M. DUCOSTÉ a donné le nom de « Thérapeutique intra-cérébrale » à une méthode, qui lui est propre, et que caractérise essentiellement « l'injection de médicaments, au sens le plus large du mot, dans la substance blanche des centres nerveux ».

C'est à la suite d'études poursuivies sur les aliénés, dans le but de traverser la barrière héméo-encéphalique que cette thérapeutique a pris naissance. Elle date de 1920. Elle comporte actuellement diverses interventions, variables suivant la maladie mentale sur laquelle on veut agir.

Je ne parlerai, dans ce travail, que de son application à la paralysie générale. Elle a été baptisée « impaludation cérébrale » parce qu'elle utilise l'injection de sang paludéen dans les lobes frontaux.

« D'après l'opinion de son promoteur lui-même, dit JEAN COULLONDON, cette pratique n'est qu'une application de la méthode de WAGNER VON JAUREGG, ou impaludation simple ».

Avec sa modestie habituelle, et peut-être dans l'espoir de rallier les aliénistes à une thérapeutique si favorable à leurs malades, M. DUCOSTÉ calomniait sa méthode. Ce n'est pas une simple application de la méthode allemande :

si elle appelle à son aide le paludisme, c'est que cette infection agit, plus que tout autre, sur le système réticulo-endothélial et, de ce seul fait, peut jouer un rôle utile dans le traitement des paralytiques ; mais le paludisme est ici — nous le verrons — contingent ; il pourrait être remplacé par tout autre infection, s'il s'en trouvait une aussi capable de réveiller les forces défensives de l'organisme.

La thérapeutique intra-cérébrale, méthode française, ne devrait plus être nommée « Impaludation cérébrale » : elle constitue une initiative originale qui n'a que de très vagues rapports avec la malariathérapie.

J'espère que ce travail en imposera la conviction.

M. DUCOSTÉ a très peu fait pour répandre sa méthode : il s'était imposé, dès les premières guérisons, d'attendre 10 ans avant de la révéler.

Il a cependant été contraint, pour servir d'introduction aux travaux de ses élèves, de publier quelques courtes notes.

Deux thèses ont paru sur ce sujet : celles de COULLONDON et de CHAVASTELON.

Bien que ces deux travaux soient de beaucoup ce qu'on a publié, en France, sur le traitement de la paralysie générale, de plus original, de plus sincère, de plus français, personne, dans notre pays, dans ces abondantes analyses qui encombrent les journaux spéciaux, n'y a même fait allusion.

Bien plus, lorsqu'il s'est trouvé qu'on fût forcé de rendre compte de publications étrangères émanant directement des travaux de M. DUCOSTÉ et qui les rappelaient avec les éloges les plus désintéressés, on a toujours passé sous silence ces appréciations, cependant à l'honneur de la science française.

Je n'ai pas à rechercher les causes de cette singulière injustice (1).

(1) Cependant P. MOLLARET, dans son excellente mise au point *Le traitement actuel de la paralysie générale. Ce qu'il nous apprend* (J. B. Baillière, édit., Paris, 1932), a donné un aperçu très précis et très clair (p. 24-26) de l'impaludation

Les thèses de COULLOUDON et de CHAVASTELON simplifieront beaucoup l'exposé que je voulais présenter de la thérapeutique intra-cérébrale.

CHAVASTELON a écrit un travail destiné surtout aux médecins praticiens : il a exposé minutieusement la technique, d'ailleurs très simple, d'une intervention dont COULLOUDON avait fait connaître, à grands traits, les moments successifs.

CHAVASTELON, d'autre part, a donné une statistique très étudiée des résultats de cette thérapeutique : j'ai vu M. CHAVASTELON compulser pendant plus de 4 mois, les 700 dossiers de paralytiques que M. DUCOSTÉ avait mis à sa disposition ; il a convoqué une centaine de malades guéris et sortis de l'asile, et poussé la conscience jusqu'à aller en examiner un certain nombre dans les localités plus ou moins éloignées où ils s'étaient retirés.

La statistique de CHAVASTELON est complète, loyale, solide.

COULLOUDON a donné un historique critique du traitement de la paralysie générale, d'une concision élégante et pleine, qui demeure le plus complet, le mieux ordonné que nous connaissions ; il a commenté les observations de ses malades avec une clarté, une sobriété rares.

Je reproduirai les conclusions de ces deux mémoires.

D'abord ce sera justice, puisqu'on a affecté de les ignorer. Ensuite, le lecteur y gagnera, car si je tentais à nouveau l'exposé de cette méthode, je ne pourrais dire ni plus, ni mieux, que mes prédécesseurs.

Il faut remarquer que lorsque COULLOUDON écrivit sa thèse (1932) cette thérapeutique se limitait à l'injection de sang paludéen dans le cerveau ; tandis qu'en 1936 (thèse de CHAVASTELON) on utilisait, en outre, l'antitoxine tétanique.

intra-cérébrale. Charles RICHER dans le *Cours complémentaire de Thérapeutique de la Fac. de Méd. de Paris* (1935-1936) note que « cette méthode semble donner des résultats très intéressants » (11^e et 12^e leçons, page 108).

D'autre part, on avait abandonné l'injection intraventriculaire, employée encore en 1932.

Conclusions de J. COULLONDON. *Contribution à l'étude du traitement de la paralysie générale. L'impaludation cérébrale.* Thèse Paris 1932.

I

1. — Le traitement de la paralysie générale par les arsenicaux, le bismuth, le mercure, les vaccins, la diathermie, etc... ne compte que peu de partisans. Cependant, un certain nombre de cliniciens emploient le stovarsol ; mais, pour la plupart, la chimiothérapie n'est qu'un adjuvant de la malariathérapie.

2. — Le traitement direct de la paralysie générale consiste à porter les médicaments, et notamment les arsenicaux, au contact des centres nerveux :

Comme technique opératoire on a utilisé :

a) *La voie sous-arachnoïdienne spinale* qui n'a donné aucun résultat probant.

b) *La voie sous-arachnoïdienne cérébrale* qui s'est montrée particulièrement nocive et ne présente qu'un intérêt des plus restreint.

c) *La voie ventriculaire* dont les cliniciens américains ont retiré certains avantages, mais qui, pour d'autres, s'est montrée inefficace et dangereuse.

d) *La voie cérébrale, dans la substance blanche* employée contre le tétanos à la suite des expériences de ROUX et de BORREL, qu'on a totalement abandonnée, et qui est condamnée comme éminemment dangereuse, notamment par SICARD et CAMUS.

3. — *La malariathérapie* de la Paralysie générale, ou méthode de WAGNER VON JAUREGG, est jusqu'ici le traitement de choix : elle est universellement employée, et a donné à tous les cliniciens d'éclatants succès.

Cependant elle a soulevé des critiques et certains auteurs estiment

qu'elle ne guérit qu'exceptionnellement la paralysie générale, et peut-être jamais d'une façon complète et définitive.

On a tendance à la considérer comme un temps préparatoire du traitement, qui doit être complété par une chimiothérapie de plusieurs années.

II

1. — *L'impaludation cérébrale*, méthode de M. DUCOSTÉ, consiste à inoculer le paludisme, soit dans la substance blanche du cerveau (impaludation cérébrale proprement dite), soit dans les ventricules (impaludation ventriculaire), en y injectant du sang paludéen.

On a été amené à utiliser le sang, après avoir constaté que le sérum ou le liquide céphalo-rachidien des impaludés, injectés dans les mêmes régions, étaient indifférents et ne donnaient jamais de manifestations cliniques de paludisme.

2. — Contrairement à l'opinion accréditée, l'injection de la substance blanche est d'une innocuité complète : l'impaludation cérébrale est mieux supportée que l'impaludation de W. VON JAUREGG. Elle n'entraîne jamais d'accidents du côté des fonctions motrices, sensitives, intellectuelles : les lobes frontaux où se fait l'injection, se montrent absolument tolérants.

3. — L'impaludation ventriculaire, quoique généralement inoffensive, provoque communément quelques réactions pénibles.

4. — La technique opératoire est simple, du ressort de la petite chirurgie, et à la portée de tout praticien.

5. — L'impaludation cérébrale améliore remarquablement, dans la grande majorité des cas, l'état général des paralytiques.

6. — Son action sur les réactions humorales est variable : en certains cas, elle les négative toutes avec une rapidité que ne réalise aucune autre méthode.

7. — Au pis aller l'impaludation cérébrale fixe la maladie et fait

bénéficier les paralytiques d'une survie qui sera sans doute considérable.

8. — Les améliorations, dont beaucoup très prononcées et pratiquement assimilables à la guérison, peuvent être estimées à 45 %.

9. — Les guérisons, complètes, avec récupération de toutes les fonctions intellectuelles, sont observées dans 20 % des cas.

10. — Les morts ne comptent que pour 1,41 %.

11. — La transformation du syndrome paralytique en formes psychosiques est tout à fait exceptionnelle à la suite de l'impaludation cérébrale.

12. — Les résultats heureux sont plus sûrement acquis pour les paralytiques au début et peu atteints, mais on les obtient aussi, quoique plus rarement, chez les malades d'Asiles, parvenus au dernier degré de la déchéance intellectuelle.

13. — Les signes physiques de la P. G. sont moins favorablement influencés que les signes psychiques ; cependant ils s'amendent parfois.

14. — La chimiothérapie ne paraît pas nécessaire après l'impaludation cérébrale : la plupart des impaludés cérébraux guéris n'ont été soumis à aucun traitement médicamenteux.

15. — L'impaludation ventriculaire, dont l'expérience est d'ailleurs encore peu étendue, paraît inférieure dans ses résultats à l'impaludation de la substance blanche. Elle est plus pénible pour les malades ; la mortalité s'élève à 8,69 %, on y compte 13 % de guérisons et 35 % d'améliorations moyennes. C'est une méthode à l'étude.

16. — En dehors de son application au traitement de la paralysie générale, l'impaludation cérébrale, en montrant la parfaite innocuité des injections de liquide dans la substance blanche ; l'impalu-

dation ventriculaire, en révélant la tolérance des ventricules pour les injections de sang virulent, paraissent devoir ouvrir des horizons nouveaux à la thérapeutique des maladies de l'encéphale.

17. — D'après l'opinion de son promoteur lui-même, l'impaludation cérébrale ne constitue pas un traitement spécifique de la paralysie générale : elle n'est qu'une application de la méthode de WAGNER VON JAUREGG, ou « Impaludation simple » : elle est mieux supportée et plus efficace que celle-ci.

Conclusions de A. CHAVASTELON. *Thérapeutique intracérébrale de la paralysie générale. L'impaludation cérébrale. Technique. Résultats.* Thèse Paris 1936.

La thérapeutique intra-cérébrale, telle que l'a conçue M. DUCOSTÉ, utilise la voie cérébrale pour l'administration des médicaments.

Elle consiste essentiellement à injecter ces médicaments dans la substance cérébrale elle-même par une petite brèche cranienne.

Elle n'a jusqu'ici été expérimentée que dans les maladies mentales.

Son application à la paralysie générale est un chapitre de cette thérapeutique. Elle a été appelée *impaludation cérébrale*, parce que de 1927 à 1933, elle a consisté à injecter dans le cerveau des paralytiques quelques centimètres cubes de sang paludéen.

Actuellement, on injecte dans les lobes frontaux gauche ou droit, ou dans les deux simultanément, de 1 à 5 cc. de sang paludéen mélangé à parties égales d'antitoxine tétanique.

La technique opératoire, bien au point, est simple et sûre.

L'intervention est d'une innocuité absolue (1 décès sur 435 opérés : hémophilie probable) ; aucun accident immédiat ou éloigné.

Sur 435 paralytiques généraux traités par cette méthode, on relève 353 guérisons, soit 81 %.

26 malades sont morts d'accidents divers, non imputables à la méthode, la plupart plusieurs mois ou plusieurs années après l'intervention.

Comme critère de guérison, nous considérons le « *test social* »,

c'est-à-dire que nous estimons guéri le paralytique général :

- considéré normal par son entourage ;
- intégré de nouveau et sans peine à la vie familiale ;
- récupéré socialement avec reprise de ses occupations ou adapté à une profession qui demande une initiative égale ou même supérieure ;
- qui reprend son activité sexuelle ;
- jugé revenu à son état antérieur par son médecin ordinaire ;
- se maintenant en bonne santé physique ;
- ne rechutant pas.

Le nombre relativement restreint des cas traités par l'impaludation cérébrale (4 environ par mois), ne résulte pas d'une sélection de cas favorables.

Sont traités *tous* les paralytiques généraux — même les cachectiques — (à l'opération desquels la famille donne son assentiment écrit).

La gravité des cas de paralysie générale, observés à l'Asile de Villejuif, est mise en évidence par la statistique suivante :

52 % des paralytiques non traités par impaludation cérébrale, meurent dans les deux premiers mois de leur arrivée à l'Asile.

73 % meurent dans le premier semestre.

88 % dans la première année. Aucun ne guérit.

81 % de ceux qui sont traités par impaludation cérébrale guérissent (6 % seulement sont morts en 8 ans).

Sont considérés comme échecs, les malades ne répondant pas à toutes les conditions du « test social », même s'ils apparaissent plus ou moins améliorés. Ces échecs sont au nombre de 56 sur 435 cas, soit un pourcentage de 13 %.

La guérison est généralement acquise deux mois après l'intervention.

Les rechutes sont extrêmement rares.

Lorsque le tabes est associé à la paralysie générale, il bénéficie notablement de l'intervention : correction de l'ataxie, atténuation des douleurs fulgurantes, espacement ou disparition des crises gastriques, des troubles urinaires ou génitaux.

Les *signes physiques* persistent dans la presque totalité des cas.

La dysarthrie disparaît complètement presque toujours.

Les *réactions humores* se comportent de façons très diverses. La leucocytose du liquide baisse rapidement et considérablement. C'est l'élément important du pronostic : l'amélioration psychique est parallèle à l'amélioration de la leucocytose et si celle-ci est stationnaire ou s'aggrave, les malades ne guérissent pas.

L'état physique des paralytiques généraux traités par voie cérébrale est heureusement transformé et d'une façon remarquable : en deux ou trois mois, ils gagnent de 10 à 15 kilogrammes. Certains prennent une carrure athlétique.

Les lésions cardiaques ou aortiques, la tuberculose pulmonaire, ne contre-indiquent pas le traitement.

Les paralytiques généraux au début guérissent en plus grande proportion, « presque à coup sûr » ; mais les plus gravement atteints guérissent souvent aussi.

Les succès sont particulièrement fréquents de 30 à 45 ans (1).

Parmi les 353 malades guéris :

84 n'avaient pas été traités pour leur paralysie générale ;

269 avaient reçu les traitements classiques ;

237 étaient passés par des centres de malariathérapie.

La transformation de la paralysie générale en délires divers, observée après certains traitements, est tout à fait rare après impaludation cérébrale. La chimiothérapie ne paraît pas nécessaire : de 1927 à 1933, elle n'a été employée qu'exceptionnellement sans pour cela qu'il apparaisse de rechutes.

La statistique de COULLONDON va de 1927 à 1932 ; celle de CHAVASTELON la continue jusqu'en 1936. De 1936 à avril 1939 (où nous avons arrêté les éléments de ce travail) nous avons opéré 160 paralytiques ; ajoutés aux 435 des années précédentes, nous obtenons un total de 595 malades ; 490 de ces paralytiques sont guéris ou « récupérés socialement ». Ce sont donc bien les 81 % de la statistique de CHAVASTELON.

(1) Sur 81 % malades guéris :

13 % étaient âgés de 46 à 50 ans.

15 % de 51 à 55 ans.

2 % de 56 à 60 ans.

2 % de plus de 60 ans.

Je ne pense pas qu'il soit utile de reproduire ici des observations : on en trouvera dans les thèses dont je viens de parler, très concises, très semblables les unes aux autres, d'autant plus convaincantes : les malades entrent dans notre service avec des certificats qui signent leur incurabilité et font prévoir assez souvent une mort prochaine. La plupart ont déjà subi l'impaludation allemande, et toute la gamme de la chimiothérapie. On les opère : deux à trois mois plus tard, ils sortent de l'asile, guéris, transformés psychiquement et physiquement.

En septembre dernier, au moment de la déclaration de guerre, alors qu'affluaient à Villejuif, venus des Asiles évacués, des paralytiques dont la démence profonde, l'état misérable et cachectique, témoignaient de l'impuissance des traitements qui leur furent infligés, d'autres, nombreux, guéris par la thérapeutique intra-cérébrale, montaient à la frontière défendre leur pays, ou rejoignaient, en arrière des lignes, les postes que l'autorité militaire leur avait assignés ; et nous avons su qu'une vingtaine de nos anciens paralytiques réformés « pour maladie mentale » ayant demandé à contracter un engagement, avaient été pris « Bons pour le service ».

Il est incompréhensible que de telles choses soient reçues avec indifférence.

Cette indifférence rendra toujours inutile pour certains tout ce qu'on peut dire sur la thérapeutique intra-cérébrale.

Quant à la méthode allemande, celle qu'on a adoptée d'emblée, n'est-il pas inutile aussi — pour des raisons contraires — de rappeler que les « constatations » anatomiques qui lui servirent de base dès sa naissance, ont été reconnues entièrement fausses, et qu'on n'a plus enregistré les magnifiques succès thérapeutiques du début, qui imposèrent son triomphe universel ? (80, 85, 90 % de guérisons !)

On était tombé « sur des séries particulièrement heureuses,

dit COULLONDON (avec regret ou ironie) qu'on ne rencontre plus aujourd'hui et qu'on a peu de chances de jamais revoir».

On a reconnu depuis la médiocrité des rémissions, beaucoup moins nombreuses, d'ailleurs, qu'on ne le disait : les malades restent très diminués, ne peuvent plus guère reprendre leurs occupations, ont bien du mal à vivre en liberté.

Les bons résultats sont transitoires, dit BUSCAINO ; les améliorations, opinent CENTINI et Andréa MARI sont peu stables, et les récidives fréquentes ; sur 181 paralytiques traités par STANLEY, 67 peuvent quitter l'asile, mais quatre ans plus tard, 17 seulement demeurent « en rémission complète ou partielle ».

Certains aliénistes ont beau étaler de merveilleux « résultats éloignés » trop de notes contraires incitent au doute.

CHAVASTELON a publié la statistique du service d'un asile de la banlieue parisienne, où l'on traite, par la méthode de WAGNER VON JAUREGG, des paralytiques exactement semblables aux nôtres : on y a obtenu 13 % de succès, d'ailleurs modestes au témoignage de l'interne de ce service qui, dans sa thèse sur « le fond mental des paralytiques généraux après impaludation » ne peut signaler « d'autre bénéfice que la récupération des automatismes professionnels ».

Au surplus, des 43 malades sortis « guéris » de ce service, 29 sont retombés et des 14 autres nous savons que 8, au moins, sont morts.

La mortalité, après malariathérapie est, d'ailleurs infiniment plus élevée qu'on affecte de le croire : 47,5 % de décès, dit TADDEI ; 41,4 % selon Alfred M. STANLEY ; 27 % au cours ou immédiatement après le traitement d'après W. D. NICOL.

24 % dans la première année, dit B. REID, qui, faisant une statistique de ses résultats éloignés, note qu'en 9 ans, 78 % des impaludés sont morts.

LEROY et MEDAKOVITCH estiment que la survie des paralytiques est de 16 mois si on les soumet à la malariathéra-

pie simple et de 28 mois si on applique, après elle, le traitement chimique.

D'après Charles RICHET (*loc. cit.*) « les améliorations sont de l'ordre de 25 %. Les échecs de 25 à 30 %. Le reste des malades succombent. »

COULLOUDON et CHAVASTELON ont signalé ces paralytiques malarisés qu'on évacue mourants sur les asiles suburbains. Si leur mort n'assombrit pas les statistiques des « services d'aigus » (où l'on ne peut, en effet, les conserver) il est cependant juste de la porter au passif de l'impaludation (1).

Quelle différence avec la méthode française ! Elle ne guérit pas tous les paralytiques, bien entendu ; et ceux qui échouent dans « les asiles de chroniques » (comme le nôtre) nous arrivent dans un tel état de déchéance mentale et physique qu'il est vraiment miraculeux d'en sauver un si grand nombre ; mais ceux qui guérissent, ou dont l'amélioration assure la récupération sociale, non seulement ne meurent pas, mais encore ne font pas de rechutes. Un petit nombre (une dizaine peut-être sur 600) sont revenus à l'Asile. Ce fut à l'occasion d'un délire alcoolique, d'un accès maniaque, de crises d'épilepsie, toutes complications qui n'avaient rien à voir avec leur ancienne paralysie générale qui elle — malgré ces chocs inquiétants — est demeurée guérie.

Si, en France, la méthode de notre Maître n'a pas reçu audience des aliénistes et si, en Allemagne, elle a été vivement et *a priori*, critiquée (bien que mise immédiatement « à l'essai » dans plusieurs hôpitaux psychiatriques) elle a suscité un vif et légitime intérêt dans beaucoup de milieux

(1) Le paludisme est une maladie grave. C'est celle qui tue le plus : 3 millions d'individus chaque année. Lorsqu'il est directement inoculé dans le cerveau, il paraît, par contre, inoffensif, même lorsqu'on laisse se succéder un grand nombre d'accès fébriles. Cette bénignité est sans doute due à la propriété « sthémique » de l'injection cérébrale dont nous parlerons un peu plus loin à propos de l'hémothérapie cérébrale.

scientifiques étrangers ; ainsi, aux États-Unis, où M. DUCOSTÉ a été personnellement la répandre, au Japon, où, dès 1933, elle fut appliquée avec beaucoup de curiosité et de réussite (communication orale de médecins japonais venus à plusieurs reprises visiter notre service), dans les colonies françaises et belges, en Italie, en République Argentine, au Brésil.

Les professeurs ETTORE MARIOTTI et SCIUTI, ont appliqué la méthode de DUCOSTÉ au traitement de la paralysie générale, en utilisant la technique si minutieusement exposée par CHAVASTELON.

« L'un de nous (MARIOTTI), disent-ils, a voulu, à l'Hôpital psychiatrique de la province de Naples, reproduire sur les paralytiques internés la méthode DUCOSTÉ. Nous avons, sur 14 malades, dont 13 paralytiques et un dément précoce, réalisé 15 injections intra-cérébrales de sang d'impaludé prélevé pendant l'accès fébrile : l'un des paralytiques, le premier traité, a été inoculé une fois dans le lobe frontal droit, une fois dans le gauche.

« Tous les malades ont fort bien supporté l'intervention chirurgicale et n'ont présenté, ni pendant, ni après l'injection, ni dans les jours qui ont suivi, aucun dérangement psychique inhérent au trauma ou à la quantité de matière introduite.

« Le résultat thérapeutique a toujours été supérieur à celui obtenu par n'importe quelle autre méthode d'impaludation. Il faut tenir compte du fait que les quatre premiers cas traités ont, pour diverses raisons, été choisis parmi des paralytiques internés depuis longtemps, avec décadence mentale totale, incohérents, malpropres, désordonnés, à l'articulation réduite et fortement dysarthrique.

« Sur les 13 paralytiques traités, on a eu un décès vingt jours après l'inoculation, au 6^e accès fébrile, par attaques épileptiformes ; quatre sont restés sans changement ; deux ont eu une légère amélioration ; deux autres une améliora-

tion plus accentuée ; un autre une amélioration encore plus marquée ; et trois autres enfin (ce sont ceux présentés au Congrès) montrent une telle amélioration des symptômes psychiques et somatiques qu'on peut penser qu'avec une observation plus prolongée, ils pourront être déclarés guéris du point de vue social.

« La technique opératoire est celle proposée par DUCOSTÉ ».

I. B. ANSALDI, professeur agrégé à la Clinique psychiatrique de Rosario (R. A.) a traité des paralytiques généraux par impaludation cérébrale avec un très grand et « merveilleux » succès.

La rapidité et la perfection de ces guérisons étonnent toujours, au début, les observateurs.

En France, certains n'ont pas voulu priver leurs malades d'une thérapeutique si efficace : M. THUILLIER, ancien interne de notre Maître, applique dans sa Clinique d'Amiens la thérapeutique intra-cérébrale. Ses malades sont des paralytiques « de ville », au début de leur maladie : les succès sont extrêmement brillants : « Je n'ai jamais aucun incident opératoire, écrit M. THUILLIER, et les guérisons par leur promptitude et leur qualité étonnent les confrères qui me confient leurs malades ».

M. BEAUSSART, qui a dirigé le service de M. DUCOSTÉ aux mois de juillet-août 1939, y a opéré quatre paralytiques ; trois de ces malades, pourtant très atteints, guériront rapidement et ont quitté l'hôpital en septembre et octobre.

II. — L'antitoxinothérapie cérébrale

L'antitoxine tétanique a été injectée, conjointement au sang malarique, dans les cerveaux de paralytiques, à partir de 1932.

On espérait ainsi, en neutralisant les toxines tréponé-

miques, aider l'action du traumatisme cérébral et du *Plasmodium vivax* ; on comptait que disparaîtraient, ou s'atténueraient, l'agitation et la confusion.

Après essais de divers sérums (antidiphtérique, méningitique, poliomyélitique) l'antitétanique s'est montré le plus inoffensif et le plus efficace.

Puisque le spirochète ne pénètre jamais dans les cellules cérébrales, comme nous l'avons constaté nous-mêmes, après beaucoup d'autres, il faut admettre qu'elles sont détruites par les poisons qu'il secrète.

D'autre part, des toxines, cependant fortement adhérentes, peuvent être débloquées par divers stratagèmes (chloroformisation, par exemple, pour le tétanos).

Roux avait, dès 1894, montré que l'antitoxine tétanique, outre son action spécifique, neutralisait, en une certaine mesure, d'autres poisons et même le venin de serpent.

Avant la découverte d'un vaccin spécifique, les vétérinaires employaient, contre la maladie des jeunes chiens, et non sans succès, le vaccin antivariolique.

G. GUILLAIN et Guy LAROCHE, dans une série de recherches reproduites dans les « Études neurologiques » (1922), ont fait sur la fixation des toxines sur le névraxe, leur circulation, leur élimination, les plus suggestives remarques. On y trouvera de nombreuses preuves, expérimentales et cliniques, de la légitimité de notre pratique.

Des études très poussées, dont l'exposé nous entraînerait trop loin, ont été poursuivies sur ce sujet ces temps derniers (Kurt MEYER, A. BOIVIN, J. et L. MESROBEANU, etc.).

Nous avons projeté depuis longtemps de tenter des expériences avec des toxines tréponémiques, mais nous n'avons pu nous procurer que tout récemment des cultures de *Treponema pallidum*.

Le spirochète de la syphilis est très résistant : il vit dans les solutions de 914, de sels mercuriels et de bismuth. Nous nous sommes assurés que sa vitalité n'est en rien compro-

mise par le contact prolongé des divers sérums thérapeutiques les plus usuels : (antiméningococcique, poliomyélique, diphtérique, tétanique, venimeux AO et C.). Il reste de même indifférent aux anatoxines diphtérique, tétanique, staphylococcique, associées. Mais sa toxine est peut-être plus sensible ; et il n'est pas certain qu'on ne puisse la neutraliser *in vitro*, ce qui donnerait une base expérimentale à notre thérapeutique et permettrait même, le cas échéant, de l'élargir, à la fois, et de la préciser. Nous étudierons la question très prochainement.

Cliniquement, les injections d'antitoxine tétanique ont l'effet le plus évident et le plus heureux sur les phénomènes confusionnels de la P. G.

Disons tout d'abord que, lorsqu'ils sont ainsi associés (à parties égales) ni le sang ne perd sa virulence, ni la valeur antitoxique du sérum n'est atténuée.

On sait que les injections intra-cérébrales de sérum antitétanique ont été, à la suite d'expériences sur les animaux, conseillées par ROUX et BORREL pour le traitement du tétanos.

On sait aussi, qu'après quelques essais, cette thérapeutique a été condamnée comme « éminemment dangereuse ».

Ce danger est tout à fait illusoire. Jamais, au cours ou à la suite de ces injections, dont le nombre dépasse certainement aujourd'hui un millier, on n'a enregistré, dans notre service, le moindre accident.

Du temps de ROUX et BORREL (1898), le sérum antitétanique ne possédait qu'une très faible concentration : il est probable qu'à cette époque, on injectait au maximum 50 unités dans le cerveau des tétaniques.

Or, nous administrons couramment 5.000 et 10.000 unités en une seule injection.

Le Professeur RAMON, Directeur de l'Institut Pasteur de Garches, ayant bien voulu nous confier des sérums très concentrés, à 7.000 et 10.000 unités par centimètre cube, il a

été possible d'utiliser des doses beaucoup plus fortes. C'est ainsi qu'aujourd'hui, nous injectons, en une seule fois, jusqu'à 5 cc. d'antitoxine tétanique à 10.000 unités par centimètre cube, soit 50.000 unités.

Ces doses énormes n'entraînent aucun accident, immédiat ou consécutif.

Elles ont des effets beaucoup plus marqués que les quantités relativement faibles qui furent injectées pendant des années.

Les paralytiques, confus et agités, sont, par elles, en quelque sorte « sidérés » ; ils deviennent subitement calmes et lucides.

Il est vrai que cette heureuse transformation est souvent passagère.

Voici une observation assez typique :

C... Louis, 53 ans, chauffeur, entre le 10 juin 1939 à l'Hôpital Psychiatrique de Villejuif.

Les certificats qui l'accompagnent portent : « Paralytie générale. Optimisme démentiel. Agitation désordonnée. Loquacité. Déclamation. Episodes confusionnels. Réactions humorales positives », etc.

Dans le service, confusion, désorientation, agitation violente, insomnie ; débile, jour et nuit, sans arrêt, des propos incohérents. Amaigrissement. Etat saburral. Fièvre : 38°-39°. Signes physiques classiques. Syphilis contractée au Maroc il y a une dizaine d'années. Bien que le caractère de C. ait changé depuis trois ans environ et qu'il ait été incarcéré pour un vol démentiel, la maladie ne s'est révélée et n'a nécessité l'internement qu'au début de juin.

14 juin. Ponction sous-occipitale.

D. O. (au photomètre de Vernes)	132
Albumine	1,66
Leucos	13,5
Pandy	+++
Weichbrodt	+++
Guillain	22222.11122.21000
Sang : Péréthynol	33
Résorcine	4

Marie Buisson.

17 juin. Injection dans le lobe frontal droit, à 10 heures du matin, de 5 cc. d'antitoxine tétanique à 10.000 unités au cc., soit 50.000 unités ; et dans le lobe frontal gauche de 2 cc. 5 de sang paludéen.

A midi, c'est-à-dire deux heures après l'injection, l'agitation confuse cesse ; le malade devient lucide, parle raisonnablement, demande où il se trouve, sollicite la visite de sa femme : celle-ci, arrivée peu après, peut s'entretenir une grande partie de l'après-midi avec son mari dont la conversation est très raisonnable. L'examen du fond mental montre un affaiblissement intellectuel assez peu prononcé.

On pourrait donc croire à une guérison subite, si l'on n'était averti, par les expériences antérieures, de la fugacité de ces rémissions.

18 juin. A minuit 45, la température monte à 40°3. Cependant l'état général reste bon ; la langue est devenue humide ; le malade n'est pas abattu ; il ne souffre pas de céphalée ; il s'endort paisiblement. Température à 6 h. 30 39°7 ; à 14 heures 38°9 ; à 19 heures 38°. La lucidité persiste.

19 juin. La fièvre est tombée. L'état général est bon. Mais l'excitation a une tendance à reprendre ; les jours suivants, elle est manifeste, quoique moins marquée qu'avant le traitement.

Un état subfébrile s'installe jusqu'au 28 juin où l'on trouve des schizontes dans le sang et où les accès paludéens commencent.

A partir du 28 juin, l'agitation cesse, la confusion est peu manifeste ; 11 accès fébriles du 29 juin au 16 juillet où la fièvre tombe d'elle-même sans administration de quinine.

Le malade est redevenu lucide ; son amélioration mentale progresse chaque jour et, en septembre, il peut être considéré comme guéri. Cette guérison s'est maintenue.

La ponction sous-occipitale, pratiquée le 23-11-39, donne :

D. O.	9
Leucos	8,7
Albumine	0,54
Pandy	+
Weichbrodt	+
Guillain	11200.11100.00000

I. B. ANSALDI a utilisé les injections d'antitoxine téta-

nique dans les états confusionnels et contre les phénomènes trophiques des paralytiques.

Voici les conclusions d'un de ses très remarquables travaux :

« 1^o L'injection de sérum, antitétanique en pleine masse cérébrale, dans le lobe frontal, est une intervention d'une innocuité absolue, comme l'a démontré DUCOSTÉ ;

2^o Nous admettons, avec HOCHÉ et HAUPTMANN, que la paralysie générale a deux processus : l'un destructif et dégénératif, l'autre toxique ;

3^o La démence serait due aux destructions ; la confusion aux phénomènes trophiques des actions toxiques ;

4^o Nous avons utilisé, en tous nos cas, 6.000 unités d'antitoxine tétanique ;

5^o Nos expériences ont pleinement confirmé l'hypothèse de travail que nous avons formulée grâce aux recherches de DUCOSTÉ, c'est-à-dire que les manifestations corticales causées par les toxines tréponémiques retrocèdent devant l'antitoxine tétanique ;

6^o En aucun cas nous n'avons eu le moindre incident ;

7^o L'atténuation des symptômes réactionnels a été immédiate et progressive ;

8^o Nous connaissons tous l'extraordinaire importance pour les malades des phénomènes trophiques : deux de nos paralytiques qui portaient une escarre sacrée les virent disparaître en 10 jours. »

Nous avons pratiqué, depuis trois ans, beaucoup d'injections intra-cérébrales d'anatoxines, soit tétanique, soit diphtérique, soit associées.

Les deux premières ne sont signalées par aucun incident : elles sont reçues par les malades avec la même indifférence que les injections d'antitoxine.

Les anatoxines associées (diphtérique et tétanique) entraînent, au contraire, sinon des accidents, du moins des

réactions bruyantes (convulsions, vomissements, fièvre), d'ailleurs passagères.

Nous n'aurions jamais pu entreprendre ces recherches si le Professeur RAMON, n'avait accepté, avec une amabilité qui nous a touchés et dont nous ne saurions trop le remercier, de procéder à de multiples dosages dans le sang et le liquide. Elles ont révélé une foule de notions importantes, qui feront l'objet de publications ultérieures, si M. RAMON le juge à propos.

Ses conseils, en effet, ses directives ont imprimé à ces études un caractère hautement scientifique, un intérêt de premier ordre, que nous n'aurions jamais pu leur donner si nous avions été réduits à nos propres moyens.

Les anatoxines ont été injectées, non seulement chez des paralytiques, mais aussi chez des déments précoces, des épileptiques, des intermittents, maniaques ou mélancoliques.

III. — L'hémothérapie cérébrale

L'hémothérapie cérébrale a été pratiquée par M. DUCOSTÉ depuis 1929.

L'*autohémothérapie* consiste à injecter dans un lobe frontal, ou dans les deux, 5 à 10 cc. du sang du sujet lui-même.

« L'injection de sang non paludéen dans le cerveau a, par lui-même, un retentissement marqué sur le métabolisme général.

« J'ai pratiqué, une quinzaine de fois, cette « autohémothérapie cérébrale » chez des paralytiques tellement cachectiques qu'on n'osait pas les soumettre à des accès fébriles ; la plupart ont bénéficié de cette thérapeutique ; très rapidement leurs forces se sont accrues : ils ont acquis de l'appétit, gagné du poids, ont pu quitter leur lit ; plusieurs, après deux, trois et quatre années, sont encore vivants. Il est

donc présumable que le sang injecté dans les centres des paralytiques généraux, possède, en dehors de ses propriétés empruntées au paludisme, une action sthénique sur leur organisme » (M. DUCOSTÉ. *Soc. Path. exotique*, 1933, t. XXVI n° 6).

En dehors de cette action, recherchée pour les paralytiques « à toute extrémité » et dont peuvent bénéficier d'autres malades cachectiques, l'autohémothérapie cérébrale permet, comme l'ont indiqué MARIOTTI et SCIUTI, « d'entrevoir des espérances d'amélioration et de guérison pour de nombreuses maladies mentales ».

Nous possédons, en effet, un nombre déjà imposant d'observations d'aliénés (non paralytiques et par conséquent en dehors de notre sujet actuel) où cette thérapeutique s'est révélée des plus précieuse.

Nous avons utilisé, un grand nombre de fois, l'*hétéro-hémothérapie cérébrale*.

On comprend la variété d'interventions que permet cette méthode.

Elle donne les résultats les plus intéressants et les plus inattendus. Elle paraît appelée à un bel avenir ; mais elle est encore à l'étude, et ne légitime pas, pour le moment, de conclusions générales.

La thérapeutique intracérébrale, telle qu'elle est employée à Villejuif, depuis 1927, constituait déjà une hétérohémothérapie puisqu'on injectait dans le cerveau des paralytiques du sang prélevé sur un paludéen. Il est possible que ce sang fut parfois chargé de principes qui à eux seuls, en dehors des plasmodies qu'il transportait, ne furent pas dépourvus d'action.

Autrement dit, « la souche » qui sert à l'impaludation ne serait pas toujours indifférente. Ainsi s'expliqueraient peut-être les séries heureuses, et celles qui le sont moins : de mars à mai 1933, par exemple, tous les paralytiques inoculés cérébralement avec la même souche (un imbécile robuste et sain)

guérissent avec une rapidité et une perfection impressionnantes.

Les Professeurs MARIOTTI et SCIUTTI ont employé l'auto-hémothérapie cérébrale, soit salvarsanisée, soit pure.

Dans le premier cas, ils injectent, dans le lobe frontal, droit ou gauche, du malade, son propre sang prélevé immédiatement après une injection intraveineuse de néosalvarsan.

Avec leur ingéniosité habituelle, les professeurs de Naples ont modifié notre technique, afin de pouvoir pratiquer par la perforation crânienne plusieurs injections consécutives sans crainte de pousser le sang salvarsanisé dans la même région du tissu nerveux.

« Quand on commence la trépanation, la pointe du trépan s'enfonce perpendiculairement dans le cuir chevelu ; mais à mesure que s'avance cette pointe, on l'oblique, soit vers l'intérieur, soit vers l'extérieur, selon la direction que l'on voudra donner à l'aiguille lorsqu'on pratiquera l'injection...

« L'aiguille enfoncée de 4 à 5 centimètres, on injecte d'abord, à droite par exemple, 1 cc. 1/2 de sang, on soulève l'aiguille d'un centimètre 1/2 et l'on injecte une seconde dose égale à la première.

« Quinze jours après la première intervention, l'opération est répétée sur l'autre lobe, en suivant la même direction ; après 15 jours encore, on applique le traitement à nouveau à droite, mais dans la direction opposée ; puis de nouveau à gauche, toujours dans la direction opposée ».

« Ainsi ont été traités 8 paralytiques dans un état très avancé. Un est mort à la suite d'attaques épileptiformes ; 3 sont restés sans changement ; un est légèrement amélioré ; 2 le sont davantage, et le huitième présente une amélioration considérable. »

Dans cette même communication (avril 1937) MARIOTTI et SCIUTTI ont parlé de l'autohémothérapie cérébrale, pure ou simple, à l'aide du sang seul ; ils ont ainsi traité « un petit

nombre de schizophrènes, avec idées délirantes chroniques, internés depuis de nombreuses années ».

« Cette opération est bien supportée par les malades sans donner lieu à des inconvénients d'aucune sorte. Les résultats obtenus jusqu'à présent sont très importants... Dans l'ensemble, ce traitement laisse entrevoir des espérances d'amélioration et de guérison pour de nombreuses maladies mentales et la possibilité d'obtenir des résultats intéressants chez les criminels à impulsions irrésistibles. »

Un peu plus tard, MARIOTTI a indiqué la technique opératoire qu'il adopte pour l'autohémothérapie cérébrale : cette technique, étudiée avec beaucoup de soin dans ses moindres détails, est conseillée par le Professeur de Naples « pour que la méthode puisse être largement utilisée dans les différentes maladies mentales avec idées délirantes systématisées, et, éventuellement, les états morbides avec tendances coactives ».

Dans ce travail, MARIOTTI insiste à nouveau sur l'innocuité absolue des injections de sang dans le cerveau.

Quelques mois auparavant, le même savant, en collaboration avec SCIUTI, avait publié une observation d'importance capitale, se rapportant à une schizophrénie chronique traitée et guérie par l'autohémothérapie cérébrale.

Après avoir rappelé « qu'une nouvelle orientation thérapeutique, la psychochirurgie, se fait jour peu à peu ces dernières années », et que « DUCOSTÉ a créé un chapitre de thérapie intracérébrale dont la réalisation lui appartient entièrement », MARIOTTI et SCIUTI signalent les curieuses tentatives de RIZZATTI et PUUSEPP pour traiter l'épilepsie et certaines maladies mentales en agissant sur le glomus carotidus, la thyroïde ou l'hypophyse, les injections sclérogènes d'alcool et les leucotomies d'EGAS MONIZ.

Ils indiquent qu'ils ont été portés à essayer les injections de sang dans les lobes frontaux de délirants chroniques à la lecture des observations de DUCOSTÉ et de MONIZ sur les

changements survenus dans le caractère de certains aliénés, à la suite de leurs interventions.

Le cas, rapporté par les auteurs, concerne un malade atteint depuis 5 ans de schizophrénie paranoïde. Les parents, désespérés de l'état de leur enfant, déclaré par tous incurable, avaient sollicité spontanément l'opération.

La lecture de la longue et savante observation de ce schizophrène ne permet pas de douter du diagnostic.

Il fut complètement guéri après deux injections de son propre sang dans les lobes frontaux.

Commentant ce résultat MARIOTTI et SCIUTI émettent diverses hypothèses sur le mode d'action de l'autohémothérapie.

Très sagement, ils soulignent le caractère provisoire de ces hypothèses, mais leurs conclusions cliniques sont très nettes.

« Nous faisons toutes réserves sur le mécanisme d'action de notre intervention, et nous nous abstenons, pour le moment, de formuler des conclusions scientifiques ; mais nous affirmons d'une façon absolue, que la guérison du malade que nous avons opéré, est due à l'opération et à l'injection d'auto-sang dans la substance blanche des lobes préfrontaux. »

Nous disions tout à l'heure que ces méthodes d'hémothérapie cérébrale étaient appelées à un bel avenir : la remarquable observation des professeurs MARIOTTI et SCIUTI, celles que nous publierons dans quelque temps (elles ne se rapportent pas à notre sujet actuel, restreint à la paralysie générale) montreront, j'en suis persuadée, ce qu'on peut espérer de ces initiatives dans le traitement, si décevant jusqu'ici, des maladies mentales.

*
* *

Le Professeur Egas MONIZ, de Lisbonne, a préconisé le traitement des maladies mentales par la « leucotomie » des

lobes préfrontaux, c'est-à-dire par la section d'une partie de ces lobes à l'aide d'un instrument le « leucotome » qu'il a fait construire par M. GENTILE, de Paris. E. MONIZ joint à ces sections des injections sclérosantes d'alcool dans le but de créer « une barrière du lobe préfrontal ». On fait ces interventions bilatéralement, de préférence en plusieurs foyers, 4 de chaque côté pour les leucotomies et jusqu'à 6 et même 8 pour les injections d'alcool.

Ces interventions sont basées sur une physio-psychologie cérébrale très originale : les gens sains d'esprit, dit en substance le Pr E. MONIZ, possèdent des cellules et des cylindres dont les liaisons sont très labiles ; chez les aliénés ces liaisons deviennent des « arrangements cellulo-connectifs stables, prépondérants » ; il faut donc les trancher puisqu'aussi bien c'est par eux que s'écoulent les délires.

Le Pr Egas MONIZ a obtenu par sa méthode de brillants résultats : la guérison d'un cas de mélancolie évolutive, 4 guérisons et 1 amélioration sur 5 mélancolies anxieuses, 1 guérison et 2 améliorations sur 3 cas de névrose d'angoisse, 1 guérison, 1 amélioration, 1 échec sur 3 cas de manie, 2 améliorations et 5 échecs sur 7 schizophrénies ou paraphrénies.

En Italie, la méthode d'Egas MONIZ a été expérimentée largement, avec des résultats divers.

Il est de mon devoir de mentionner que les sections des lobes frontaux avaient été tentées sur des déments précoces, dès 1920, par DUCOSTÉ, dans un but tout différent de celui du professeur portugais : il s'agissait de rompre la barrière hémato-encéphalique afin de laisser pénétrer jusqu'au cerveau les médicaments injectés dans les veines qui presque tous, chez les déments précoces, sont arrêtés par cette barrière. Signalant ces expériences DUCOSTÉ écrivait, en octobre 1938, dans les *Arch. of Neurol. and Psychiat.* :

« Analysis of the cerebrospinal fluid showed that the substances did penetrate, at least in the majority of cases, but the method did not seem worth introducing into current

practice because the notch in the brain closes rapidly, and the barrier is restored. »

Il ne s'agit donc aucunement d'une revendication de priorité, ces essais n'ayant d'ailleurs pas été publiés ; et il est hors de doute que M. E. MONIZ ne les a même pas connus par ouï-dire. Je ne les signale que parce que, abandonnés bientôt à cause de leur échec constant chez les déments précoces, ils eussent peut-être réussi chez d'autres malades, en abrégeant tout au moins leurs troubles qui, à l'ordinaire, guérissent spontanément. Mais comment eussent-ils agi ? En rompant « les arrangements cellulo-connectifs » de E. MONIZ ? Beaucoup plus probablement, en produisant dans le cerveau des modifications apparentées à celles que nous avons constatées chez les paralytiques. Il est établi, comme nous le dirons tout à l'heure, par l'expérimentation chez les animaux et chez l'homme, que les simples piqûres de l'encéphale suffisent à susciter l'activité de la microglie. Nous avons noté à la suite de biopsies de paralytiques impaludés par la méthode de W. von JAUREGG que ce traumatisme éveillait la microglie, quoique beaucoup moins fortement que par l'injection intra-cérébrale.

La méthode de E. MONIZ s'apparenterait donc à la méthode de DUCOSTÉ dont elle constituerait une variante, d'ailleurs intéressante et originale. Si l'on injectait systématiquement le sang du malade lui-même, ou d'autres sujets, dans les lobes frontaux, on obtiendrait certainement dans les cas favorables — nous pourrions déjà en fournir plusieurs observations — des guérisons plus rapides et plus complètes que celles qu'a obtenues MONIZ. N'avons-nous pas vu, d'ailleurs (p. 24) que MARIOTTI et SCIUTI ont guéri un schizophrène chronique (et ce n'est que de tels malades que les guérisons comptent) par l'autohémothérapie intra-cérébrale ?

CHAPITRE II

MODES D'ACTION DE LA THÉRAPEUTIQUE INTRA-CÉRÉBRALE

Nous essayerons de comprendre l'action de la thérapeutique intra-cérébrale.

Nous gardant de toute hypothèse, nous tâcherons de demeurer dans le cercle étroit des faits, sous le contrôle, autant que possible, de l'expérimentation.

M. DUCOSTÉ a effleuré le sujet dans ses courtes communications : il a suggéré que pouvaient agir, et conjuguer leurs effets, l'excitation de la microglie produite par la blessure cérébrale, la rupture de la barrière hémato-encéphalique, peut-être l'évolution du *Plasmodium vivax* sous une forme infra-visible qui cultiverait dans le tissu cérébral, la neutralisation des toxines tréponémiques par l'antitoxine tétanique, et enfin le développement d'un paludisme sanguin « périphérique » qui, s'il ne touche pas le névraxe, éveille et excite certainement le système réticulo-endothélial.

Examinons brièvement chacun de ces points (1).

I. — Action de la thérapeutique intra-cérébrale sur l'histopathologie de la paralysie générale

Prévoir les réactions par lesquelles répondra le cerveau à l'injection intra-cérébrale, paraît très facile : l'expérimenta-

(1) Nous avons, dans le premier chapitre, donné quelques indications sur l'action de l'antitoxine tétanique injectée dans le cerveau.

tion animale est abondante et décisive. Del RIO-HORTEGA, le premier, en brûlant le cerveau de chats avec une aiguille rougie, observa toutes les phases d'une activité intense de la microglie, depuis la mobilisation de ses éléments jusqu'à leur transformation en corps granuleux. Sa description, précise et imagée, a été confirmée par une foule d'auteurs.

D'autres ont complété l'expérience en injectant, après blessure du cerveau, des colorants vitaux dans la circulation, afin de décider, question toujours en suspens, si la microglie possède des propriétés colloïdopexiques et peut, par conséquent, être intégrée, comme le veut Del RIO-HORTEGA, dans le Système réticulo-endothélial.

Nous avons répété nous-même toutes ces expériences en 1930 et 1931. Mais ce serait une tentative hasardeuse d'appliquer leurs solutions, à l'homme, et surtout aux paralytiques généraux : Del RIO-HORTEGA et ses émules ont expérimenté sur des animaux nouveau-nés, ou jeunes, bien portants, dont le cerveau conserve, intactes, toutes ses possibilités réactives.

Assez aléatoire est déjà l'identification *a priori* des images observées chez les animaux à celles qu'on penserait trouver chez l'homme normal : en réalité, il est rare — même en ménageant aux coupes les méthodes supposées les moins choquantes — de découvrir, dans le cerveau de l'homme adulte, ces belles et nettes figurations que présentent les manuels classiques : il est vrai que je n'ai de références personnelles que pour des cerveaux d'aliénés, mais TRONCONI qui a poussé des études approfondies sur le tissu interstitiel du cerveau des gens normaux ou des malades sains d'esprit, est arrivé aux mêmes conclusions, ainsi d'ailleurs que beaucoup d'autres histopathologistes.

D'autre part, la microglie et l'oligodendrogliose sont d'une sensibilité extrême ; les plus légers troubles de l'organisme y laissent leur empreinte : la plupart des cerveaux humains, sinon tous, montrent des altérations marquées des noyaux,

du cytoplasme ou des prolongements de la glie, Ces altérations sont considérées par certains comme normales ; d'autres, guidés par les diagnostics cliniques, leur ont attribué parfois une valeur spécifique : elles paraissent plutôt le témoignage des diverses conditions pathologiques banales du passé de tout être humain.

Il faut compter aussi avec les altérations *post mortem*, certainement très fortes, quoiqu'à des degrés divers, selon la maladie qui causa le décès.

A toutes ces difficultés qui obligent à une prudence extrême dans l'interprétation des images microscopiques, s'ajoutent, pour les paralytiques, qui sont précisément notre objet, les modifications spécifiques, toujours excessives, des cellules nerveuses et surtout de la névroglie et du troisième élément. Comme nous le verrons plus loin, c'est peut-être, en fin de compte, les altérations de la microglie et, pour une plus faible part, de l'oligodendroglie, qui caractérisent la paralysie générale plutôt que l'encombrement des gaines, la lyse des cellules ganglionnaires et l'exubérante prolifération des fibrilles astrocytaires.

L'examen de paralytiques, morts peu après l'intervention, serait instructif : l'occasion en est très rare. Nous avons obtenu quelques cerveaux injectés plusieurs années avant le décès : il n'est pas possible d'en retirer un enseignement : on ne voit aucune cicatrice, on ne sait où faire porter les coupes, et celles-ci ne donnent aucune indication.

Dernièrement, un paralytique opéré par le Dr BEAUSSART, est mort 25 jours après l'intervention (de perforation intestinale) : à l'autopsie, M. BEAUSSART rechercha vainement le lieu de l'injection (1).

Je sais bien qu'on pourrait — beaucoup l'ont fait — expérimenter sur des moribonds et se procurer ainsi un abondant

(1) Cette observation, de grand intérêt peut-être, a été perdue, la guerre, déclarée deux jours après le décès, nous ayant privés de nos aides de laboratoire.

matériel d'étude ; mais, outre que la valeur de l'expérimentation s'avèrerait dès lors des plus douteuse, on imputerait peut-être à la méthode intra-cérébrale des décès dont elle ne saurait, à l'égard de certains, se disculper qu'avec infiniment de peine.

En définitive, nous ne pouvons — sur tant de paralytiques opérés — retenir qu'un seul examen valable.

Il date de juin 1934 : il s'agissait d'un paralytique mort 10 jours après l'intervention à la suite d'asphyxie par bol alimentaire ; il avait reçu dans le lobe frontal droit un mélange de 2 cc. de sang paludéen et de 2 cc. d'antitoxine tétanique (4.000 unités).

Le prélèvement du cerveau a pu, par exception, être effectué peu d'heures après la mort.

Sur la dure-mère, orifice assez net de l'aiguille à injection : légère congestion autour de cette perforation. (On recueille, pour examen ultérieur, du liquide céphalique, incolore, et paraissant normal.)

Pie-mère opalescente, soulevée au niveau présumé du passage de l'aiguille (aucune altération ne lui est imputable) par une sérosité grisâtre qui s'étend sur une longueur de 4 centimètres, soit 1 centimètre environ au-dessous, et 3 au-dessus. En avant de cette région, et sur les parties plus élevées du lobe frontal, quelques linéaments de la même sérosité surtout autour des gros vaisseaux de la pie-mère. (Un peu de cette sérosité, aspirée à la pipette, est étendue sur des lames pour être examinée au Laboratoire.)

A la coupe, cavité, évidemment produite par l'injection, en forme de fente sensiblement verticale, longue de 18 millimètres, large de 3 à 4 en certains points et dont les lèvres sont accolées en d'autres. (On recueille également le liquide, trouble et légèrement rosé, qu'elle contient.) Les parois de cette cavité sont tomenteuses et de couleur ocre. Deux coupes, en croix, laissent voir que sa partie supérieure se pro-

longe par un petit diverticule qui pénètre jusque dans la substance grise ; un autre diverticule, moins étendu, étroit, long de 3 à 4 millimètres, s'enfonce latéralement dans la substance blanche.

Au microscope, le liquide recueilli sous la pie-mère montre une grande abondance de lymphocytes et un nombre moindre de plasmocytes, quelques moyens mononucléaires, de petits corps sphériques, abondants, réfringents, que les colorations désignent comme globules lipoidiques, des hématies déformées, des points et de courts filaments, rectilignes ou courbes, qui prennent vivement l'argent : ce sont peut-être débris de spirochètes, interprétation assez peu sûre ; çà et là des cellules plates, irrégulières, à contours flous, chargées de fer, probablement des cellules endothéliales libérées.

Le liquide céphalique ne paraît contenir que des lymphocytes ; la plupart sont déformés ; une sorte de sable à grains arrondis peut être interprétée comme corps cellulaires désagrégés *post mortem* (?).

Dans la sérosité de la cavité, grande abondance de lymphocytes, de plasmocytes, d'hématies déformées ; quelques-unes ont certainement été lysées, ce qui donne à cette sérosité sa couleur rosée. En petite quantité, hématies paraissant normales, vivantes ; et il semble bien qu'une d'entre elles au moins contenait un schizonte. Les corps granuleux, les dépôts lipoidiques sont nombreux ; certains blocs irréguliers, déchiquetés, donnent les réactions de la myéline. On retrouve ici ces points et ces filaments argentophiles : spirochètes désintégrés, ou fragments d'appendices glieux.

L'aspect des coupes microscopiques, traitées par les diverses méthodes, peut être synthétisé ainsi :

Les parois de la cavité sont constituées par une couronne de débris hématiques, pénétrés, plus ou moins suivant les points examinés, par des fibrilles de névroglie : celles-ci, assez abondantes, ne sont pas cependant beaucoup plus denses que dans les parties du cerveau éloignées du foyer artificiel.

La cavité était sans doute traversée de filaments que le rasoir a sectionnés et qui flottent, recroquevillés, dans l'espace libre : dans les cellules minces qui les recouvrent parfois, ou les constituent, on peut reconnaître (semble-t-il) des éléments d'oligoglie : apparemment ce sont les enveloppes de fibres blanches que l'injection a coupées ou qui ont dégénéré peu après : ce qui le fait présumer, c'est qu'on retrouve ces fibres à la périphérie du foyer ; leur myéline, en boules, fragmentée, pulvérisée par places, est là nettement identifiable.

Un peu plus en dehors, capillaires abondants, quelques-uns rompus, obturés ; d'autres certainement de nouvelle formation : sur quelques-uns de ceux-ci des astrocytes ont déjà fixé leurs trompes. Par contre, quelques-unes de ces trompes sont interrompues à faible distance des vaisseaux, ou ne s'y raccordent que par une traînée granuleuse tronçonnée en façon de chapelet ; il n'est pas possible de se prononcer pour une lésion contemporaine de l'injection, dépendant d'elle, ou pour un processus de désagrégation antérieur.

La microglie a été certainement active autour de la blessure puisqu'on observe des formes demi-globuleuses avec pseudopodes plus ou moins épais, et des corps granuleux, pas très nombreux cependant ; de la poussière graisseuse, éparsée ça et là, témoigne de l'éclatement de certains d'entre eux ; beaucoup de ces cellules contiennent des granules ferriques. Mais, en définitive, la microglie est moins abondante qu'on ne s'y attendait, en se référant aux expériences sur les animaux.

Les espaces péri-vasculaires sont moyennement chargés : s'y retrouvent les divers éléments de la sérosité sous-piale : ils se tassent le long des parois, ce qui donne l'impression que, sur le vivant, un liquide pouvait circuler au milieu de l'espace, autour du vaisseau, en repoussant excentriquement les éléments figurés. Cependant, on peut craindre que ce soit là un artifice de préparation.

Dans la substance grise, au-dessus et sur le côté externe du foyer, séparée de ce foyer par un mince liseré de substance blanche, indubitable multiplication des microglyocytes : on a l'assurance, en certains points de la division, d'une cellule par karyokinèse, les corps des deux jeunes cellules restant encore unis par quelques filaments ; cette prolifération microgliale, par sa disposition générale, apparaît surtout notable le long du trajet de l'aiguille à travers la substance grise. Les cellules en bâtonnet, très nombreuses, surtout dans la troisième couche, ne sont pas toutes privées de prolongements : certaines en possèdent d'assez longs et même quelques-uns se hérissent d'épines : il y a donc, dans ce cerveau, des éléments intermédiaires aux cellules en bâtonnet et au microgliocyte de type commun ; mais quand nous avons fait cet examen, en 1934, nous n'avons pas poussé plus avant notre interprétation.

D'ailleurs, d'une façon générale, la microglie de ce cerveau est très altérée (par le processus paralytique d'abord certainement, et ensuite par les phénomènes cadavériques, la température extérieure étant très élevée).

L'examen des régions éloignées du lieu de l'injection et par conséquent peu susceptibles d'en être impressionnées, ne nous a rien révélé, qui ne fût d'observation banale dans la paralysie générale.

Nous ne saurions affirmer la présence de spirochètes, intacts ou désintégrés. Les corpuscules argyrophiles étaient nombreux dans ce cerveau : on pouvait les interpréter comme débris de parasites ; mais l'immense majorité de ces points, de ces lignes, de ces spires, étaient des appendices glieux, séparés de leur corps : les tronçons de quelques-uns d'entre eux, disposés en chapelets, se raccordaient au corps cellulaire, lui-même dégénéré.

Il est possible que quelques-uns de ces points argento-philés fussent, cependant, d'origine spirochétienne.

Il faut reconnaître, que ce cas ne nous apporte pas de grands éclaircissements : une certaine activité de la microglie, c'est, à vrai dire, tout ce qu'on peut, sans trop de risque, mettre à l'actif de l'injection cérébrale ; encore faut-il avouer que nous ne savons point si, avant l'intervention, cette microglie ne revêtait pas exactement la même apparence. Quelques capillaires néo-formés autour de la blessure ? constatation banale chez tous les paralytiques. Gaines encombrées, prolifération névroglique ; présence (ou absence) de spirochètes, tout cela est habituel dans la paralysie générale.

D'autre part, qui nous permettra d'apprécier ce qui, dans les caractères des coupes, revient à la maladie, au traitement, à l'agonie, à la mort ?

Malgré le temps et la peine que nous ont coûtés ces examens, nous pensons qu'il est de bonne méthode de n'en pas tenir compte : si certains s'intéressaient à ce travail, ils ne manqueraient pas de nous poser des objections, que nous connaissons, et qui sont très fortes.

Ces mêmes objections seraient recevables, le cas échéant, pour tout autre nécropsie.

L'examen du cerveau vivant, s'il est possible, est la seule méthode qui permette de s'instruire sur l'action de la thérapeutique intra-cérébrale chez les paralytiques. Méthode imparfaite sans doute, mais qui simplifie le problème et le réduit à ses éléments essentiels.

M. Ducosté écrivait en juin 1933 : « L'examen de parcelles cérébrales prélevées sur le vivant, est une manœuvre qui ne présente pas un grand danger, mais devant laquelle j'ai toujours hésité. »

L'expérience ayant démontré, un an plus tard, que les autopsies, d'ailleurs si rares heureusement, ne pourraient jamais donner d'utiles enseignements, force a été de recourir à cette manœuvre.

Les biopsies du cerveau sont, au surplus, depuis longtemps

et abondamment, utilisées ; mais il serait infructueux, pour notre fin, d'arracher de ces petites parcelles cérébrales que, par exemple, les expérimentateurs ont si souvent injectées aux animaux pour apprécier la virulence, toujours vainement recherchée, des spirochètes de paralytiques. Le microtome demande un bloc plus large ; nous obtenons, par ponction au trocart, un cylindre de matière cérébrale de 3 millimètres de diamètre, de 1 centimètre $1/2$ à 2 centimètres de longueur, propice aux examens microscopiques. L'extraction en est tout à fait anodine : aucun de nos malades ainsi prospectés n'est mort des suites de cette indolore expérimentation ; aucun n'a subi le moindre dommage ; bien au contraire : la ponction cérébrale, nous le verrons plus loin, est plutôt favorable aux paralytiques.

Ainsi peut-on fixer le cerveau vivant, préciser son état, avant et après l'intervention ; le comparer aux cerveaux de sujets atteints de maladies diverses ou traités par d'autres méthodes. En 1934 et 1935 nous avons fait beaucoup de ces examens. Bien que personne ne puisse être assuré d'avoir pris connaissance de toute l'immense littérature dont l'histoire de la paralysie générale est encombrée, nous croyons être les premiers à avoir poursuivi ces expériences, du moins systématiquement.

Elle ne donnent pas, reconnaissons-le, de renseignements complets. On se contente d'extraire des blocs aux lobes frontaux et pariétaux, très tolérants ; mais les régions les plus intéressantes : masses grises centrales, périventriculaires, épendyme, corne d'Ammon, sont inaccessibles.

D'autre part, on n'ose pas renouveler les examens, comme on suit volontiers l'évolution du liquide par des ponctions lombaires ou sous-occipitales répétées. Quant un paralytique a subi une biopsie cérébrale avant l'intervention, quelques jours après, enfin deux, trois ou quatre semaines plus tard, que cette biopsie a porté dans la même séance, sur un lobe frontal et sur un lobe pariétal, on hésite à aller plus loin.

La méthode, pour infiniment supérieure et plus instructive que l'examen *post mortem* ne répond donc pas à toutes les exigences. D'autant qu'elle ne donne aucune précision sur le foyer même de l'injection que nous n'avons jamais osé, on le comprend, explorer directement.

Que d'autres soient plus audacieux, s'ils le jugent à propos : nous nous sommes toujours efforcés d'éviter à nos malades souffrances et dangers.

BIOPSIES CÉRÉBRALES DE PARALYTIQUES GÉNÉRAUX
SOUMIS A LA THÉRAPEUTIQUE INTRA-CÉRÉBRALE.

Technique. — 1^o Examen du sang, et du liquide par ponction lombaire ou sous-occipitale.

2^o Avant toute intervention cérébrale, prélèvement d'un bloc frontal et d'un bloc pariétal de 2 centimètres environ de longueur.

3^o Dans la même séance, injection par l'orifice frontal, à 4 centimètres de profondeur, dans l'intérieur de la substance blanche, de 3 à 4 centimètres cubes de sang paludéen et d'antitoxine tétanique (2.000 à 6.000 unités) à parties égales.

4^o Du 5^e au 8^e jour qui suit l'intervention, avant le début de la fièvre, prélèvement de deux blocs (frontal et pariétal) dans les environs des précédents, soit en introduisant le trocart par les premiers orifices et en lui donnant une inclinaison différente, soit en forant d'autres pertuis.

5^o Même intervention, pendant la période fébrile, deux trois ou quatre semaines après l'intervention.

Le liquide céphalo-rachidien prélevé de préférence par ponction sous-occipitale, est examiné chaque semaine.

Sur les pièces recueillies avant l'intervention, on relève notamment, pour confrontations ultérieures, le degré d'altération des cellules ganglionnaires, leur lyse, les phénomènes

de neurophagie ; on note l'étendue des plages désertiques ; on apprécie aussi exactement que possible, on mesure au besoin au micromètre, l'encombrement des espaces péri-vasculaires ; on reconnaît la nature des éléments qu'ils contiennent ; le degré de gliose astrocytaire ; l'état de la microglie et de l'oligodendrogliose ; le nombre, la forme, la situation des cellules en bâtonnet. Les spirochètes sont recherchés dans la substance grise et blanche, dans les gaines, sous la pie-mère, dans les vaisseaux.

Les indications suivantes résultent des biopsies pratiquées en 1934-35 sur 24 paralytiques traités par notre méthode.

EXAMEN QUELQUES JOURS APRÈS L'INTERVENTION,
AVANT LA PÉRIODE FÉBRILE.

Lobe frontal. — Pas de modifications majeures dans les apparences des cellules nobles, des fibres blanches, du réseau tangentiel. Il semble que l'activité des cellules satellites soit augmentée ; le déblaiement des cadavres ganglionnaires est actif ; mais cela est plutôt une impression, paraît évident sur quelques cerveaux, douteux ou absent pour d'autres.

Les parois des vaisseaux ne se modifient pas ; l'encombrement des gaines reste sensiblement le même ; cependant, chez quelques sujets, on peut admettre que les éléments accumulés dans ces gaines sont plus nombreux et plus serrés.

Pas de changement dans l'aspect de la pie-mère, hypertrophiée et légèrement congestionnée ; elle demeure recouverte de nombreux éléments, dont l'origine histiocytaire, sanguine ou endothéliale, ne peut aisément être précisée.

Sur quelques préparations, on surprend l'ouverture de gaines et le déversement de leur contenu sur la pie-mère. Cette membrane reste, comme chez les paralytiques non

traités, adhérente à l'écorce par de nombreuses fibres névrogliques dont les pieds s'implantent et s'étalent sur elle. Dans leur intervalle, l'espace à peu près virtuel qui sépare la pie-mère du cortex montre des éléments d'apparence lymphocytaire et quelques filaments, fibres névrogliques rompues, ayant perdu leurs relations cellulaire et pie-mérienne.

On ne peut pas assurer que l'intervention ait modifié, jusqu'à présent, les images de la glie. Peut-être, en dehors d'une activité légèrement accrue des satellites oligodendrogliques, signalée précédemment, moins directement observée que supposée à cause de la disparition de nombreuses cellules ganglionnaires, note-t-on, çà et là, un certain réveil de la microglie, appréciable à la longueur des prolongements, hérissés d'épines plus abondantes ; on observe quelques formes amiboïdes. Pas de corps granuleux. Les cellules en bâtonnet offrent, en certains points, des prolongements courts, rarement divisés, qu'on ne voyait pas sur les pièces recueillies avant l'intervention.

Quant aux spirochètes, quand on les a découverts dans un cerveau non encore traité, on les retrouve à nouveau ; ils sont même peut-être plus nombreux ; ou, tout au moins, leurs formes complètes, nettement dessinées, sont mieux apparentes.

C'est dans la substance grise surtout qu'on les rencontre, rarement dans la blanche ; on en voit quelques-uns dans les espaces périvasculaires, et aussi, certainement — à l'encontre de l'opinion courante — sur la pie-mère, soit entre ses cellules propres, soit entre les cellules migratrices qui la recouvrent ou la pénètrent, soit autour des vaisseaux.

Ces parasites nichent, dans la substance grise, aux environs des cellules, parfois près des capillaires, mais, sur plusieurs centaines de préparations, nous n'en n'avons jamais vus à l'intérieur même des cellules, ni dans la lumière des vaisseaux.

Lobe pariétal. — Aucune modification n'est appréciable.

En somme, quelques jours après l'injection intra-cérébrale de sang paludéen et d'antitoxine tétanique, le lobe frontal, dans un point éloigné de 2 à 3 centimètres du lieu de cette injection, ne réagit que médiocrement. On ressent, devant certaines coupes comparées à celles du même sujet non encore traité, la vague impression que « quelque chose se prépare » mais si tout en restait là, il faudrait reconnaître que ce n'est pas par son action sur le cerveau qu'agit, chez le paralytique, la thérapeutique intra-cérébrale.

EXAMEN, 2, 3 OU 4 SEMAINES APRÈS L'INTERVENTION
PENDANT LA PÉRIODE FÉBRILE

Avant d'indiquer les résultats de cet examen, je donnerai quelques brèves indications sur l'histopathologie de la P. G. et notamment sur les altérations de la microglie qui me paraissent essentielles.

Le schéma anatomo-pathologique classique de la P. G. (altérations des cellules, des méninges, des vaisseaux, de la névrogliie) est exact, sans doute, mais incomplet; il ne représente pas, avec le relief qui convient, les lésions de la microglie et de l'oligodendrogliie. Elles sont moins connues que les autres, l'attention n'ayant été appelée sur elles que tardivement : bien que Ford ROBERTSON eût décrit la « mésoglie » (qui englobait les deux espèces d'éléments) dès 1887, ce n'est qu'en 1919-1921 que del RIO-HORTEGA en a poursuivi l'étude approfondie.

L'examen de deux cerveaux à la période préparalytique, pratiqué en 1931, et d'un troisième en 1934, nous porte à croire que ces lésions sont les premières en date, et déjà bien constituées avant que le diagnostic de P. G. puisse être porté avec certitude. Ces trois cerveaux, encore à peine anormaux

quant à leurs cellules ganglionnaires et à leurs éléments conjunctivo-vasculaires, étalaient les plus graves altérations de la mésoglie. Si les deux premières observations n'ont pas, à tout prendre, une valeur démonstrative absolue parce qu'elles concernent des sujets morts avant le développement irréusable de la démence, il n'en est pas ainsi de la troisième : le cerveau de ce malade a été, en effet, examiné par biopsie, avant l'éclosion de la P. G. dont le diagnostic ne s'est imposé que près d'un an plus tard.

Il est exceptionnel de pouvoir étudier de tels cas ; mais les autopsies de paralytiques à la première période ne sont pas en somme très rares : les lésions de la glie y apparaissent communément beaucoup plus marquées que les autres : elles imposent la croyance en leur priorité. Bien plus, je serais portée à penser, par l'étude attentive de nos trois préparalytiques, que le long processus qui aboutit à la démence ne se réalise que dans des cerveaux dont la mésoglie est préalablement en profonde déficience.

Contre l'opinion, difficilement soutenable et cependant encore classique, de la prévalence des lésions méningées sur les lésions encéphaliques, il est hors de doute, pour moi, que « la pie-mérite » est secondaire à « l'encéphalite », et dépend d'elle. La clinique a déjà montré surabondamment que l'atteinte des méninges, si fréquente à la période secondaire de la syphilis, décelable par l'examen du liquide céphalo-rachidien, et qui fait craindre communément le développement d'une P. G. à plus ou moins longue échéance, n'est, pour ainsi dire, jamais responsable de cette complication. L'anatomie, de son côté, a fait connaître des P. G. purement encéphaliques, sans aucun retentissement méningé (DEDIEU-ANGLADE).

Nous avons pu établir que le spirochète envahit le névraxe, comme le reste de l'organisme, dès la période secondaire : un intermittent, interné à Villejuif, contracta la syphilis au cours d'une permission de sortie ; il ne révéla pas son chancre,

qui se cicatrisa sans traitement ; le diagnostic ne fut porté qu'à la période secondaire, à l'occasion d'une violente céphalée. Nous ponctionnâmes le cerveau : il fourmillait de spirochètes. Malheureusement, nous n'eûmes pas l'idée de pratiquer une inoculation au lapin : ces tréponèmes se fussent sans doute montrés virulents, à l'encontre de ceux qui végètent dans le cerveau des paralytiques.

Les spirochètes, qui pénètrent le névraxe à la période secondaire sont, chez la plupart des syphilitiques, détruits très vite certainement ; chez les candidats à la P. G. ils survivent, se multiplient et on les retrouve plus tard à peu près constamment.

Si l'on rapproche ce fait des altérations précoces et intenses de la mésoglie des préparalytiques, si visibles dans les trois cerveaux que j'ai étudiés, on ne peut s'empêcher de croire que la survivance des parasites ne soit due à la carence des éléments qui, selon toute probabilité, les évincent normalement. Nous reviendrons sur ce sujet un peu plus loin.

Il ne faut d'ailleurs pas s'illusionner sur les difficultés de la question : j'ai dit la fragilité habituelle de la microglie et de l'oligodendroglie non seulement du fait de mes examens (portant exclusivement sur des aliénés) mais encore au témoignage des histologistes qui ont examiné le cerveau d'individus réputés sains (en tout cas sains d'esprit).

Faire le départ entre ces lésions banales — celles qui caractérisent cette longue période dont le développement silencieux va du chancre à la démence — les altérations, congénitales peut-être, de la microglie qui permettent au tréponème de se développer dans le cerveau — et enfin les lésions propres à la P. G. — constitue on le comprend un problème des plus délicat, susceptible, au premier chef, de recevoir des solutions erronées.

Une autre difficulté réside dans l'impossibilité où j'avoue m'être assez souvent trouvée de distinguer la microglie de l'oligodendroglie ; car, en dehors des types tranchés, classés

notamment par HORTEGA, PENFIELD, PENTA, ces deux éléments quelles que soient les colorations qu'on leur impose, diffèrent très peu l'un de l'autre.

Quoi qu'il en soit, quelles sont donc, — sous toutes ces réserves — les lésions de la microglie telles qu'on les observe chez les paralytiques non traités ?

L'expression classique « Prolifération de la microglie » est mauvaise, en ce sens qu'elle est prise, semble-t-il (il y a beaucoup de flottement dans les idées des auteurs) comme indication d'un processus morbide. En réalité, la prolifération microglie est un phénomène vital, de défense cérébrale ; il est abusif de la comprendre parmi les caractères de l'histopathologie paralytique. Sans soutenir qu'elle est absente totalement du cerveau des malades, non encore traités, on peut, sans trop de risque, penser qu'elle y est rare, douteuse même.

Outre que la microglie est parfois extrêmement abondante dans des cerveaux « normaux », notamment dans la couche des grandes pyramidales, la destruction des cellules ganglionnaires a pu faire croire à une augmentation, en réalité fictive, des microgliocytes : on rencontre dans le cerveau des paralytiques des plages où n'existent plus que des fibres névrogliques, des microgliocytes d'ailleurs plus ou moins altérés et de l'oligodendrogliose facile à confondre avec les précédents.

Beaucoup de microgliocytes ont disparu des cerveaux paralytiques et beaucoup d'autres sont en voie de disparition. Bien qu'il soit impossible d'en apprécier l'importance, même approximative, cette destruction s'avère à l'observation d'appendices fragmentés qui gisent çà et là dans le tissu nerveux, aux altérations des noyaux, en pycnose ou cariorrhaxis, à la condensation du protoplasma, à sa vacuolisation. Certainement beaucoup de corps cellulaires ont été lysés, se sont fondus dans le tissu ambiant. En confrontant de nombreuses préparations, on reconstitue toutes les phases de cette agonie, depuis les premières atteintes de la cellule

dans sa forme plus globuleuse, sa chromatine diffuse, son noyau sans limites précises, ses appendices raccourcis, moniliformes, rompus, jusqu'à l'ultime et irrémédiable désagrégation.

A côté de ces éléments détruits, ou frappés à mort, on observe, en proportion parfois à peu près égale, bien qu'existent de grandes variations suivant les points examinés, des microgliocytes dont le corps allongé est un peu gonflé ; les appendices sont courts et épais, mais intacts, le noyau se colore normalement : ce noyau, au centre de la cellule, s'entoure d'un fin liseré de protoplasma, dont la majeure partie s'est réfugiée aux deux extrémités, de sorte que le microgliocyte prend la forme, plus ou moins nette, d'un fuseau, ou plus souvent d'un sablier.

Nous avons supposé, au début, que c'étaient là des cellules en voie de dédoublement, mais on n'y saisit aucune image de mitose ou d'amorce de kariokynèse. En y regardant de près on reconnaît que ce qui gonfle les deux pôles cellulaires ce sont les prolongements rétractés et rentrés dans le protoplasma central ; la cellule est d'autant plus gonflée que ses prolongements sont plus courts ; certaines dont on ne voit que des rudiments d'appendices, ou même aucune saillie, sont presque ovoïdes, l'étranglement central du corps cellulaire s'étant lui-même laissé distendre. On peut se demander si les corps arrondis que SNESSAREW et BELEXSKY ont décrits sous le nom de « cellules de drainage » et dont l'origine et les fonctions demeurent mystérieuses, ne sont pas des microgliocytes ayant rétracté tous leurs prolongements et qui, pour peu qu'ils soient situés dans une trame assez lâche de tissu, prennent, comme tous les corpuscules liquides ou semi-liquides, une forme plus ou moins régulièrement sphérique. Mais nous n'avons pas aperçu de ces cellules indiscutablement, et géométriquement, arrondies dans nos préparations.

Il y a une différence essentielle entre les cellules malades, agonisantes, mortes, dont nous parlions tout à l'heure, et ces

cellules dont les prolongements se mettent à l'abri, en quelque sorte, à l'intérieur du corps maternel.

Celles-ci sont encore vivantes ; leur clasmatodendrose n'est qu'apparente. Comme nous le verrons, elles sont susceptibles, si on les en sollicite, de rentrer en activité : ce sont des microgliocytes « en sommeil » ou, si l'on préfère, en état de « défense passive ».

On ne peut s'empêcher de penser que chez les paralytiques, menacés par les tréponèmes, ou plutôt par leurs toxines, certains microgliocytes se replient sur eux-mêmes, rentrent leurs fragiles appendices et adoptent la forme la mieux appropriée à leur sauvegarde.

Les cellules en sommeil sont nombreuses, rapprochées parfois des microgliocytes en dégénérescence, plus souvent en groupes dont les unités sont peu éloignées.

Très proches de ces cellules, souffrantes sans doute, mais ayant gardé leur potentialité, me paraissent les cellules en bâtonnet, abondantes chez les paralytiques, comme d'ailleurs en certaines formes d'idiotie grave. Les descriptions, très exactes, que les auteurs, RAMON Y CAJAL en tête, nous ont laissées, me dispensent d'insister ; les cellules en bâtonnet sont généralement très visibles et nombreuses dans les couches des pyramidales : les plus volumineuses sont bourrées de fer ; les plus petites contiennent quelques granules. Certaines sont munies de 2, 3, 4 très courtes expansions, parfois d'une seule ; on éprouve souvent de la peine à les distinguer des précédentes. Je ne pense pas qu'après avoir observé beaucoup de ces éléments et saisi leurs formes indéniables de passage, on puisse douter de leur origine microglieue.

On trouve çà et là, dans le cerveau des paralytiques, des microgliocytes globuleux, à pseudopodes, actifs sans doute et apparemment en évolution vers la constitution de corps granuleux. Malgré leur rareté, ils témoignent d'une activité persistante de la microglie, encore qu'elle apparaisse des plus réduite et tout à fait insuffisante à assurer l'élimination des

déchets cellulaires et des composants chimiques dégradés qui encombre le tissu nerveux.

En somme, on peut distinguer deux ordres de lésions à la microglie paralytique : les unes, par une succession ininterrompue d'altérations de plus en plus sévères conduisent le microgliocyte à la mort ; les autres comportent des formes cellulaires « stupéfiées » selon l'ancienne expression de DUCOSTÉ, en sommeil, en narcose, susceptibles de se réveiller et de reprendre leur activité, si les circonstances leur sont favorables. Parmi ces cellules, nous compterons les cellules en bâtonnet, tout au moins certaines d'entre elles.

Ces états des microgliocytes n'ont pas tous passé inaperçus ; on les a rencontrés, semble-t-il, au hasard des recherches, ailleurs que dans la P. G. La glie répond sans doute aux diverses injures par des réactions peu nombreuses et toujours sensiblement les mêmes, tout au moins au regard de nos possibilités d'investigation, encore très rudimentaires.

C'est dans les intoxications graves, expérimentales ou non, les longues maladies « consomptives » comme la tuberculose, que les histologistes ont surtout aperçu, et qu'ils ont reproduit plus ou moins nettement, les images des microgliocytes en désagrégation.

Mais les cellules « en sommeil » ne paraissent pas avoir fait l'objet de remarques particulières.

Nous ne pouvons pas affirmer qu'elles soient spéciales à la P. G. Peut-être les retrouverait-on dans certaines catégories de malades que nous n'avons pas eu l'occasion d'examiner ou même chez des gens réputés sains.

Nous ne les avons vus que chez les paralytiques, non chez d'autres aliénés, non plus chez de vieux syphilitiques.

Il est beaucoup plus difficile de situer et de délimiter les altérations de l'oligodendrogliose des paralytiques.

Quand on compare les images obtenues d'un cerveau paralytique aux figures données par les Maîtres de l'histologie

nerveuse, les lésions de l'oligodendrogliose apparaissent énormes : on a même l'impression que tout, ou presque tout, a disparu ; et certainement la lyse de ces éléments est intense.

Cependant, sur des coupes bien venues (elles sont rares et nécessitent toujours un travail assez artificiel d'élimination, d'interprétation et de synthèse dont il faut se méfier ; — et les fausses apparences dues aux artefacts sont très fréquentes, surtout, à n'en pas douter, sur le matériel recueilli par autopsie, la plupart du temps inutilisable) sur d'heureuses coupes, dis-je, on reconnaît des oligodendrocytes « en gonflement aigu » (*rigonfiamento acuto* des Italiens, *acute swelling* de Penfield et Cone) plus rares qu'on ne s'y attendait, vu la banalité admise de cette lésion.

Ce qui domine, ce sont les destructions cellulaires, l'absence d'éléments où l'on pensait précisément les surprendre : les satellites ont fondu, plus complètement autour des cellules nobles qu'autour des vaisseaux où on les colore parfois assez nettement. On saisit des cellules en désagrégation, dont le protoplasma vacuolaire, de coloration pauvre et terne, repousse à la périphérie un noyau pycnotique, et qui dressent encore, près des vaisseaux, quelques tronçons granuleux parmi leurs branches rompues, ensemble qui rappelle ces « têtards » que les bûcherons élaguent, au bord des ruisseaux, à l'approche de l'hiver.

Dans les couches pyramidales appauvries, quelques traces éparses çà et là d'oligocytes, mais autour des cellules nobles, persistantes et plus ou moins malades, beaucoup manquent, sont flétris, sans attaches, morts, à l'encontre de ce que pensait MARINESCO pour qui les satellites neuronales, à mesure que se lysaient les cellules ganglionnaires, s'hypertrophiaient et s'activaient afin de mieux remplir leur rôle de nécrophages.

Porteurs de tels désastres, comment peuvent donc vivre les paralytiques, surtout si l'on réfléchit au rôle éminent de la mésoglie ? LUGARRO attribue à la « mort de la névroglie » la cachexie finale des paralytiques et de certains autres ma-

lades mentaux. La vue est profonde et juste si le mot « névroglie » englobe la glie toute entière, comme c'est évidemment la pensée de LUGARRO, non seulement la glie de l'écorce mais aussi des masses grises centrales.

Je n'ai pas reconnu, de façon indiscutable, dans mes préparations ni « la dégénérescence mucocytaire » décrite pour la première fois par GRYNFELT, PELLISSIER et PAGÈS, ni ces « désintégrations en grappes » sur lesquelles M. BUSCAINO a si souvent et si heureusement insisté. Je ne nie certes pas leur existence, constatée par tant de patients et distingués histologistes ; je n'affirme pas non plus que ces apparences ne soient des artefacts comme d'autres le soutiennent. Le hasard a simplement voulu que je ne puisse fixer mon opinion. Il est possible que ces productions, réellement existantes, se développent surtout après la mort et soient particulièrement évidentes lorsque l'autopsie a été retardée.

Les lésions de la névroglie des paralytiques sont bien connues ; je n'insisterai pas.

Les graves altérations de la microglie que nous avons brièvement décrites, sont, nous l'avons dit, très précoces. Elles précèdent les lésions de tous les autres éléments, sauf peut-être de l'oligodendrogliose ; mais celle-ci est tellement fragile que son étude est des plus trompeuse.

Chez un sujet qui est en puissance de syphilis depuis des années, qui entre dans la P. G., et dont le cerveau est infesté de tréponèmes, l'idée est toute naturelle (c'est celle que nous exprimions tout à l'heure) d'imputer ces lésions de la microglie à l'action des toxines tréponémiques : elles ont détruit un certain nombre de microgliocytes ; elles en stupéfient d'autres ; elles réduisent ceux-ci à une vie précaire et ralentie ; obligent ceux-là à prendre des formes de défense.

Mais quand on réfléchit à la précocité de ces modifications et à diverses particularités que j'énumérerai ci-dessous, une autre idée s'impose à l'esprit.

Ces lésions de la microglie, ces cellules en vie ralentie, en sommeil, frappées dans leur vitalité, inaptées à manifester leur fonction phagocytaire, pourquoi ne traduiraient-elles pas un état anormal antérieur à la syphilis elle-même ? Pourquoi le tréponème qui n'a généralement pas d'attrance vers le tissu nerveux, ne se développerait-il pas dans le cerveau des futurs paralytiques, précisément parce que la microglie, qui détruit le parasite lorsqu'elle est saine, s'avère incapable ici de remplir son rôle essentiel ?

Parallèlement à la défaillance du S. R. E., bien connu chez les syphilitiques « candidats à la P. G. » existerait une défaillance analogue, sinon de même nature, de la microglie.

Il y aurait une « maladie conjunctivo-microgliale », peut-être congénitale, peut-être acquise sous des influences encore inconnues, et par laquelle s'expliquerait d'une façon très simple, la pathogénie de la P. G., si obscure jusqu'ici, malgré les innombrables recherches qu'elle a suscitées et les hypothèses singulières qui les ont sanctionnées.

A bien des indices, cette suggestion, toute nouvelle je crois, me paraît assez probable. Mais j'apprécie très nettement la difficulté où je me trouve d'en donner une démonstration directe.

Si « la maladie conjunctivo-microgliale » est propre à notre espèce (comme il semble que le soit la P. G.) l'expérimentation animale est sans objet. L'expérimentation humaine, on voit bien dans quelle direction il faudrait la pousser, mais on se heurterait à trop d'obstacles.

L'hypothèse d'une « maladie conjunctivo-microgliale » — terrain sur lequel se développe la P. G. — non encore démontrable expérimentalement et cliniquement, s'appuie, à l'heure actuelle, sur les constatations suivantes :

1^o Carence du S. R. E. dans les syphilis qui évoluent vers la P. G. ;

2^o Lésions particulières de la microglie chez les paralytiques ;

3^o Précocité de ces lésions (existent à peu près seules chez les préparalytiques, sont toujours marquées chez les paralytiques au début, intenses chez les paralytiques avancés) ;

4^o Les altérations de la microglie sont décelables dans la moelle des paralytiques avant toutes les autres ;

5^o Impossibilité de remettre en action le pouvoir phagocytaire de la microglie chez les paralytiques, même par le paludisme qui réveille cependant le S. R. E. La microglie ne retrouve son activité que sous l'influence d'excitations directes (thérapeutique intra-cérébrale) ;

6^o Absence de lésions microgliales, ou tout au moins leur relativité, chez les aliénés non paralytiques (examen de deux déments séniles, d'un délirant chronique, d'un idiot, de deux déments précoces) ;

7^o Même remarque pour les anciens syphilitiques, même mal ou peu traités, qui ne présentent aucun symptôme de P. G. (deux aliénés dont la syphilis datait, l'une de 14 ans, l'autre d'environ 18 ans).

J'ai cru nécessaire avant de décrire l'aspect des cerveaux traités par l'injection cérébrale de fixer aussi nettement que possible le dessin de la glie chez les paralytiques non traités.

Ces prémisses acceptées, nous pouvons poursuivre notre enquête sur les effets histologiques de la thérapeutique intracérébrale, 2, 3 ou 4 semaines après l'intervention, pendant la période fébrile.

Lobe frontal. — La microglie est en pleine effervescence : formes adultes, riches en prolongements et en épines, formes à demi-globuleuses, pseudopodiques, gonflées de détritüs : graisse, fer, myéline, restes d'appendices astrocytaires, etc., jeunes cellules qu'on voit presque naître, par mitose et surtout karyokinèse, et qui déjà se hérissent d'épines ; cellules à deux noyaux dont le corps s'étrangle et va se dédoubler ;

toutes ces images abondent dans les préparations et ne permettent pas de douter de l'extrême activité de ces éléments et de leur intense prolifération.

Les microgliocytes que nous avons vus « stupéfiés », en sommeil, en narcose, s'émeuvent, eux aussi. Superposant en esprit les diverses images de leur transformation, on les voit récupérer leurs prolongements, les pousser hors du corps cellulaire, les étirer ; les armer d'épines. Ils prennent finalement la figure de cellules adultes. Il semble bien, car on saisit souvent des images mitotiques ou des débuts de karyokinèse, que ces microgliocytes réveillés aient une tendance plus marquée que les autres à la multiplication. Il apparaît aussi, suivant le point supposé de convergence des diverses cellules, qu'elles sont en mouvement vers un but qui n'est autre, sans doute, que la blessure provoquée par l'injection. On surprend parfois une longue théorie d'éléments étirés qui, en file indienne et se touchant les uns les autres, se faufilent entre les fibres blanches. Quel merveilleux spectacle donnerait cette dramatique bataille, plus belle encore que la lutte du conjonctif et du sang contre l'infection, si la cinémicrophotographie pouvait la fixer !

Les cellules en bâtonnet, elles-mêmes, présentent des modifications qui les ramènent à la forme normale de la microglie. Certaines, en réalité, demeurent inactives, définitivement réduites à un rôle passif d'emmagasinement de particules ferriques ; mais beaucoup récupèrent leurs prolongements, se débarrassent plus ou moins complètement des corps étrangers qu'elles contiennent, se mobilisent, se divisent, et coopèrent avec les autres microgliocytes à l'élimination des déchets cérébraux.

Pas beaucoup de corps granuleux : il fallait s'y attendre : les microgliocytes sont en marche vers le champ de bataille, et ceux que nous voyons ici ne sont pas encore arrivés sur le lieu de l'action.

Cependant, en des points assez nombreux, on tombe sur

des groupes de 2, 3 ou 4 corps globuleux ou sur de véritables corps granuleux, déjà gonflés et chargés de déchets.

Sans doute, au hasard de leur avance, ont-ils rencontré des cadavres de cellules ou des spirochètes qu'ils ont immédiatement phagocytés.

Quand le rasoir a rencontré un vaisseau, on trouve communément dans sa gaine des détritits de toute sorte.

L'oligodendrogliie n'offre pas, à cette période du traitement, d'aussi saisissantes images.

Elle ne participe pas, ou très peu, au déblayement des cellules nerveuses ; son rôle de « satellite » l'y prédisposait cependant ; mais dans la P. G. ces satellites frappées avant les cellules nobles, ou en même temps qu'elles, ne peuvent plus remplir leurs fonctions. C'est la microglie qui les relève, se mobilise vers les débris cellulaires, les ingère, les évacue : ceci prouvé par certaines coupes où l'on surprend tel microgliocyte entourant de ses tentacules un cadavre encore reconnaissable de pyramidale.

Conjointement à cette activité mésoglique orientée tout entière vers le déblayement du cerveau, on observe bien d'autres transformations (et un grand nombre certainement restent inaperçues).

Sur les vaisseaux les trompes astroglifiques sont plus nombreuses ; elles remplacent celles qui s'étaient rompues ; on en voit quelques-unes qui, du corps cellulaire, s'avancent vers les capillaires. Les astrocytes fibreux sont en plus grand nombre : je n'ai pu saisir leur division, mais la réalité s'en impose ; dans la substance grise les protoplasmiques sont également plus abondants, et leurs bras mieux formés, plus longs, plus broussilleux. N'apparaissent plus que très rarement les débris de ceux qui furent frappés de mort et dont les tronçons s'égrenaient au hasard dans le tissu cérébral.

Les cellules caudées, en comète, en chandelier, pivotantes, dont les expansions fixées à la face interne de la

pie-mère s'étaient en partie rompues, reconstituent quelques-unes de leurs attaches.

Le réticulum diffus lui-même, auquel il faut bien croire que contribuent tout au moins les divers éléments de la glie, d'assez pauvre qu'il était naguère, devient touffu et si serré qu'on se demande, avec LAZAREW et TRONCONI comment les microgliocytes mobilisés peuvent se glisser entre ses mailles.

Chose surprenante (qui peut être est artefact, ou illusion) certaines gaines oligodendrogliques, vides jusqu'alors, ou encombrées de quelques boules de myéline dégénérées, paraissent de nouveau habitées par un boudin consistant à extrémité obtuse, aux réactions myéliniques. Si le fait est exact, il faudrait admettre que des fibres peuvent se reconstituer, alors que les cellules dont elles émanent sont mortes et éliminées, ce qui paraît absurde ; ou que certaines cellules, malades simplement mais non détruites, renaissent sous l'influence du traitement ; ou encore que la gaine oligoglique ou les cylindraxes qui l'ont traversée sont capables, par leur propre effort, de reconstituer la myéline ; ou enfin que certains cylindraxes, issus de cellules ganglionnaires saines, se dédoublent, comme à leur arrivée dans la moelle les axones issus des ganglions rachidiens, et sont aptes, par une de leur division inemployée, à remplir d'éléments vivants des gaines inhabitées.

Toutes hypothèses très hasardeuses, assez vaines, auxquelles je suis impuissante à attacher quelque réalité expérimentale et dont l'intérêt est dès lors très relatif. D'autant que je n'affirme point que le fait qui les a suggérées, soit indubitablement établi.

Je ne puis rien dire de précis sur l'aspect des fibres tangentielles : il ne m'a pas semblé qu'elles fussent modifiées.

Les vaisseaux m'ont paru sans changements notables.

Les gaines sont gonflées de plasmocytes, de débris de toute sorte, qui s'accumulent contre leurs parois, laissant au centre (je l'ai déjà signalé) une sorte d'espace libre, où ces

débris sont moins abondants, et qui donne l'impression de pouvoir charrier, sur le vivant, une « lymphe » à moitié liquide.

Sur une assez grande étendue, autour des artérioles s'accumulent des globules lipoïdiques, de petits corps argen-tophiles, des cellules déformées et peu reconnaissables, ensemble qui ferait croire tout d'abord à un élargissement de l'espace de WIRCHOW-ROBIN, alors que ce magma gît en dehors de lui, dans l'espace normalement virtuel qui porte le nom de His, et que traverse une foule de fibrilles névro-gliques. D'ailleurs, ces « débris » peuvent être suivis au delà de l'espace, dans les substances, grise ou blanche, qui le limitent. Il est facile de se convaincre qu'une énergique élimination de déchets, venus de l'intérieur du cerveau se poursuit vers les espaces périvasculaires. Ce travail n'a rien d'inflammatoire : les vaisseaux ne réagissent pas ; c'est un processus tout mécanique, et les lymphocytes, ou leurs dérivés, sont certainement moins nombreux dans ces canaux que les lipoïdes, les débris de cellules et de noyaux dont la microglie s'est emparée et qu'elle s'affaire à éliminer.

Tous ces éléments, qui prennent une forme plus ou moins arrondie, du moins sous le microscope, sont assez difficiles à identifier.

La pie-mère reçoit ces déchets ; ses vaisseaux sont légèrement dilatés, ses cellules boursoufflées. Ici les éléments lymphocytaires sont plus nombreux ; l'endothélium pie-mérien et celui des vaisseaux, les histiocytes, les divers éléments du conjonctif, doivent, chacun pour sa part, contribuer à leur formation.

Dans les conditions de l'expérience, le bloc obtenu par biopsie, amène toujours la pie-mère, fortement attachée au cortex par une quantité considérable de fibrilles névro-gliques. Parfois la pie-mère paraît doublée, vers l'espace arachnoïdien, d'une membrane tapissée de cellules engrenées, à laquelle elle est rattachée par des filaments conjonc-

tifs : entre ces deux membranes beaucoup de déchets s'accumulent ; il ne semble pas qu'ils se mélangent au liquide céphalique.

On voit assez souvent l'estuaire d'une gaine s'ouvrir dans l'espace limité par les deux membranes, et y déverser son contenu, comme un fleuve dans la mer.

Peu de spirochètes ; ceux qui persistent dans la substance grise, beaucoup plus rares qu'auparavant, présentent des formes allongées, à spires détendus. Des tronçons, des points argentés çà et là sont peut-être les restes de spirochètes morts.

On les retrouve jusque dans les gaines et sur la pie-mère.

Lobe pariétal. — Ce sont les mêmes apparences, atténuées. Le point très intéressant, qu'il faut souligner, est que l'activité microglie se poursuit sur ce lobe, très loin par conséquent du centre de l'injection. On observe même quelques types globuleux. Il n'est certainement pas téméraire d'affirmer que la microglie éveillée, de proche en proche, par le traumatisme, et peut-être par l'antitoxine tétanique qui se répand dans tout l'encéphale, s'est mise en mouvement vers la blessure, et, chemin faisant, remplit son rôle purificateur, débarrassant le cerveau des déchets et, peut-être, des parasites qu'elle rencontre.

Je serai brève sur les autres enseignements des biopsies cérébrales de paralytiques, et ne donnerai que les têtes de chapitres de ma rédaction primitive.

1. — Le processus décrit ci-dessus n'est pas le fait de la fièvre ; il s'avère identique chez les paralytiques à paludisme afébrile, dont nous avons étudié plusieurs cas en 1934 et 1935.

2. — L'injection de sang paludéen, seul, sans adjonction d'antitoxine tétanique, met en branle le processus de défense et de déblayement, mais avec un retard qui peut atteindre quelques jours : 5 à 10 probablement. (Pour plus de pré-

cision il eût fallu prospecter jour à jour un grand nombre de malades, ce qui était impossible.) La microglie s'active dans ses éléments antérieurement peu touchés ; les formes que nous avons dites « en sommeil » et les cellules en bâtonnet sont également en transformation.

3. — L'injection d'antitoxine tétanique seule — sans adjonction de sang paludéen — à doses faibles (de 2.000 à 6.000 unités) émeut légèrement la microglie, mais elle retombe assez rapidement à son inertie. Les doses fortes (20, 30 et 50.000 unités en une seule injection) font entrer la microglie en vive effervescence, mais ici encore pour peu de temps. On note des marques d'activité jusque dans le lobe pariétal. Elles persistent une quinzaine de jours (?). Ces injections ne détruisent pas les spirochètes.

4. — Du côté opposé à la blessure cérébrale, les mêmes phénomènes sont toujours observables, quoique atténués, avec un retard de quelques jours (l'expérimentation n'a pas été faite dans des conditions suffisamment rigoureuses et nous n'avançons cette conclusion que sous réserves). Ces constatations cependant permettent de penser qu'il est avantageux d'injecter les deux lobes frontaux, droit et gauche, dans la même séance.

5. — Un seul paralytique « guéri » a accepté la biopsie. Ses gaines étaient libres, comme sa pie-mère ; on ne voyait plus de débris cellulaires dans la trame nerveuse. La microglie et l'oligodendrogliose conservaient beaucoup de formes anormales. Les fibres tangentielles étaient presque entièrement reconstituées ; le réseau névroglie périphérique demeurait très sclérosé. Il n'y avait plus de spirochètes en aucun des points examinés. Les cellules ganglionnaires, par plages plus ou moins étendues s'avéraient absentes, et la gliose fortement marquée. Aucune trace de gommes miliaires ou de « nodules prégommeux ». Vaisseaux sensiblement normaux (Mais l'examen n'a porté que sur un bloc de 3 millimètres, extrait du lobe frontal.)

6. — Sur les cerveaux de paralytiques dont la maladie passe pour ne plus avoir de caractère progressif, mais s'être fixée à un degré plus ou moins profond de démence, « paralytie stationnaire d'ALZHEIMER », les lésions ganglionnaires sont importantes et il semble qu'elles continuent à évoluer ; à côté de régions désertiques où ne règne que la névroglie, on voit des cellules à tous les stades de dégénération. La mésoglie est pauvre, les cellules en bâtonnet pas très abondantes ; beaucoup ont été lysées certainement. On n'a pas vu de spirochètes. Quelques gaines sont obstruées, non plus par des éléments figurés, mais par un tissu de sclérose qui les rend absolument imperméables (1).

Un histologiste américain, JELIFFE, avait noté et bien décrit cette obstruction. Pour lui le tissu scléreux qui bouche les gaines est de nature conjonctive ; il est cependant facile de se convaincre que la névroglie est ici seule en cause. A côté de ces gaines obturées, on en voit d'autres très modérément, ou même pas du tout, infiltrées.

La pie-mère est épaissie, scléreuse, sans réaction inflammatoire.

L'enseignement de tous ces examens n'a pas besoin de longs commentaires.

Il n'est pas niable que la Thérapeutique intra-cérébrale développe dans le cerveau des paralytiques une intense activité, une reviviscence de tous les éléments de la glie, qui ne peuvent qu'être favorables aux malades.

Ainsi s'éveillent et s'intensifient les forces défensives des centres nerveux, processus qui joue évidemment un rôle de premier plan dans l'amélioration de la P. G.

(1) En d'autres cas, la fermeture des gaines n'est pas due à la prolifération névroglie, mais à l'amas considérable d'épais déchets, et même de tréponèmes, qui se tassent dans leur lumière et « font bouchon ». Le fait se voit chez quelques sujets morts au cours d'ictus et dans les « paralysies galopantes ».

Assez souvent, encore, l'irritation plastique de la pie-mère ferme les ostia des gaines et interrompt leur circulation.

A elles seules, ces premières constatations légitiment notre thérapeutique, l'élèvent et l'assujettissent sur une large base biologique dont peu de médications certainement ont le privilège de se prévaloir.

Nous n'avons pas manqué de nous documenter par les biopsies de paralytiques impaludés selon la technique de WAGNER VON JAUREGG, sur les réactions cérébrales susceptibles de se développer avant, pendant et après l'inoculation.

Quand l'état du cerveau ayant été noté avant le traitement, on l'examine une semaine environ plus tard, on observe une ébauche évidente des changements déjà nettement esquissés après l'injection intra-cérébrale : la microglie notamment extériorise une certaine activité.

A l'examen suivant, après 2, 3 ou 4 accès, ces changements sont un peu plus appuyés, mais guère.

Nous en avons conclu que le paludisme périphérique n'est pas sans influence sur le cerveau, bien que cette action soit faible et sans doute passagère : en effet, la fièvre coupée, telle biopsie pratiquée après un trimestre de « convalescence », ne montrait que d'hésitantes transformations du schéma cérébral relevé avant l'inoculation.

Les deux malades, ainsi prospectés, bénéficièrent d'ailleurs de cette impaludation classique, tant du point de vue mental que physique, plus que ne peuvent l'espérer, d'ordinaire, les paralytiques d'asiles.

Nous pensions d'abord que nous étions tombés sur des cas favorables ; ensuite qu'il était vrai, comme l'avaient soutenu WAGNER VON JAUREGG et ses élèves, que le paludisme inoculé dans le sang n'était pas sans marquer une certaine influence directe sur le cerveau.

Mais, à la réflexion, nous avons reconnu que notre expérimentation était défectueuse.

On pouvait supposer, en effet, que cette réaction, modérée, mais indubitable, du cerveau, ne revenait pas au paludisme,

mais simplement au traumatisme produit par la ponction et l'extraction du cylindre cérébral. Walter BRUETSH avait déjà fait remarquer que le cerveau des paralytiques restait insensible à la malarithérapie, et que pour le réveiller, pour déclancher le processus thérapeutique, notamment par la mise en œuvre de la microglie « il fallait provoquer son excitation directe par des piqûres aseptiques du cerveau, selon le conseil de Dorothy RUSSEL ».

Nos expériences furent annulées.

On pratiqua donc de nouvelles biopsies sur trois autres paralytiques. La première, six jours après l'inoculation, sans ponction préalable : le cerveau ne montrait aucune ébauche d'un changement quelconque attribuable à la thérapeutique.

Sur le deuxième paralytique, la première biopsie fut pratiquée le 32^e jour après l'inoculation intra-veineuse, le sujet ayant subi huit accès de fièvre : le cerveau restait inerte.

Enfin, chez le troisième sujet, deux mois après la chute de la fièvre, l'examen du cerveau donna l'aspect classique de la méningo-encéphalite diffuse.

Il était donc démontré que si l'on inocule le paludisme dans le sang, la réaction qu'on provoque chez les paralytiques généraux laisse, du point de vue anatomique, le système nerveux indifférent.

L'objection à laquelle répondait notre nouvelle expérimentation n'est pas valable contre l'impaludation cérébrale. Il suffisait de comparer l'aspect du matériel recueilli chez des paralytiques traités par la méthode de DUCOSTÉ avec celui des paralytiques traités par la méthode de W. VON JAU-REGG et ayant subi des sondages cérébraux au trocart, pour apprécier aussitôt l'action — assez médiocre et passagère — de la simple extraction de matière cérébrale et l'action, puissante et durable, de l'injection cérébrale.

II. — La forme filtrante du paludisme

En 1932, les P^{rs} G. ASCIONE et Ettore MARIOTTI, de Naples, firent connaître le résultat de leurs intéressantes expériences cliniques avec le filtrat de sang et de liquide céphalo-rachidien d'impaludés. Sur 22 malades, presque tous des paralytiques, inoculés avec 7 échantillons de liquide et 15 de sang filtrés sur bougies Berkefeld V et N, les expérimentateurs déclanchèrent chez 17 de ces sujets des accès de fièvre, cependant atténuée, et décelèrent l'hématozoaire dans le sang de 7 d'entre eux. Ils en conclurent logiquement que le parasite de la fièvre tierce, le *Plasmodium vivax*, pouvait revêtir une forme infra-visible et filtrable.

Cette conclusion nous avait un peu étonnés, car elle était en contradiction avec les expériences poursuivies à Villejuif en 1927 et 1928. COULLAUDON les avait signalées dans sa thèse en notant « l'échec thérapeutique des injections intra-cérébrales de sérum et de L. C. R. aux paralytiques généraux ». Ells n'avaient jamais, en effet, dans ces conditions, développé de phénomènes fébriles ou révélé la présence de schizontes dans le sang.

Immédiatement après la communication des P^{rs} ASCIONE et MARIOTTI des expériences de contrôle furent instituées en France et en Italie, et donnèrent toutes des résultats négatifs. (MARCHOUX, LEROY et CHORINE ; SERGENT et CATANEI, TROISIER et T. de SANCTIS MONALDI, en France).

Cependant CASAGRANDE, dans des recherches non publiées, au moment où elles furent faites, avait obtenu l'infestation d'un sujet par le filtrat de sang d'un impaludé.

ASCIONE et MARIOTTI reprirent leurs expériences, les conduisirent avec une parfaite rigueur scientifique et purent émettre, après de nouvelles et longues investigations, les conclusions suivantes :

« 1^o L'inoculation de filtrat de sang et de liquide cérébro-spinal de paludéens primitifs peut reproduire un état morbide qui a tous les caractères de la malaria expérimentale, même si la recherche des parasites est négative ;

2^o La transmission d'une telle infection se vérifie plus fréquemment avec le filtrat de liquide qu'avec le filtrat de sang, ce qui est probablement en rapport avec la nature différente du matériel à filtrer ;

3^o Avec le filtrat de sang et de liquide prélevé pendant la période d'apyrexie, on reproduit plus facilement et plus fréquemment la fièvre ;

4^o Les passages successifs du *Plasmodium vivax* à travers l'homme rendent ce germe plus facilement filtrable et apte à reproduire les formes endoglobulaires connues. »

La question ainsi résolue par les distingués savants italiens reste cependant en souffrance à cause des résultats opposés obtenus par les expérimentateurs que nous venons de citer, mais le problème peut être posé différemment. Les contradicteurs d'ASCIONE et MARIOTTI rejetaient leurs conclusions parce qu'ils ne décelaient pas chez les sujets injectés avec les filtrats, d'ultra-virus dans le liquide et le sang (absence de fièvre et de contagiosité) et ne trouvaient ni schizontes, ni hématozoaires à l'examen microscopique.

Mais, répondait DUCOSTÉ, « ces recherches ne permettent point d'affirmer qu'un virus filtrant ne se développe pas dans les centres nerveux lorsqu'on y injecte directement le plasmode.

« Du fait que le cycle schizogonique du *Plasmodium vivax* est exclusivement sanguin, il serait hasardeux de conclure que, placé dans des conditions où il ne s'est jamais trouvé, il ne puisse se modifier, évoluer vers des formes filtrantes ou s'enkyster, ou subir telle autre métamorphose que nous ne soupçonnons pas.

« C'est une loi générale de la vie de tous les êtres, même quand leur organisation est infiniment plus compliquée que

celle des sporozoaires, que le changement de milieu ait sur leurs réactions vitales une influence profonde ; dans beaucoup d'espèces, une variation, même minime, dans la composition de ce milieu, entraîne des mutations, des modifications aussi radicales que la transformation du mode de reproduction qui, de sexué, devient parthogénétique, ou inversement.

« Il serait assez singulier que le *Plasmodium vivax*, introduit dans mes expériences en un milieu si différent de celui auquel il est habitué, fasse exception à cette règle » (*Soc. Path. exot.*, 1933, t. XXVI, n° 6).

Ces considérations n'apportaient pas assurément la preuve d'un ultra-virus paludéen ; elles incitaient à ne pas abandonner les recherches et à les poursuivre dans un esprit nouveau.

Il ne faut pas poser en principe, en effet, comme on l'a fait jusqu'ici, que si on inocule un ultra-virus contenu dans un filtrat de sang ou de liquide céphalo-rachidien, cet ultra-virus doit nécessairement se transformer en sa forme visible et connue : il peut, sans aucun doute, persister tel quel dans l'organisme.

D'autre part, ce serait probablement dans les centres nerveux qu'il trouverait, comme tant d'autres ultra-virus, le plus de facilités à vivre : il eût donc fallu injecter les filtrats non dans le tissu cellulaire ou le sang, mais dans le cerveau, ce qui aurait peut-être permis, le cas échéant, par des passages successifs de cerveau à cerveau, d'obtenir ce virus paludéen neurotrope qui a fait l'objet des belles recherches et des ingénieuses expériences cliniques des ^{Prs} MARIOTTI et SCIUTI.

D'autre part, du fait que la température ne s'élève pas au-dessus de quelques dixièmes de degré, on ne peut conclure à la non-existence d'une infection par un virus filtrable, puisque nous savons très bien que les maladies à ultra-virus, notamment neurotropes, évoluent très fréquemment sans réaction fébrile nettement marquée.

A ce sujet on ne peut s'empêcher de comparer les courbes de température reproduites par ASCIONE et MARIOTTI à celles signalées dans la thèse de COULLONDON et qu'il avait appelées : « Courbes ondulantes » parce qu'elles évoluaient autour de 37° comme précisément celles des auteurs italiens. (Il est vrai qu'on peut objecter que ces courbes se retrouvent chez des sujets normaux et témoignent simplement de l'absence d'infection. Cependant chez les sujets afébriles de notre service j'ai trouvé presque toujours des parasites dans le sang périphérique et ce sang transmettait régulièrement le paludisme.)

On peut croire que certaines souches d'hématozoaires possèdent la faculté de donner des formes filtrantes, et d'autres non (ce qui pourrait expliquer en partie les contradictions des expérimentateurs). La souche de Villejuif conservée depuis une douzaine d'années, à travers des centaines de sujets, mélangée à de l'antitoxine tétanique des centaines de fois aussi, et passée par de nombreux cerveaux, a acquis un haut degré de virulence et ne manifeste plus de formes afébriles, si fréquentes au début ; si ces formes étaient dues à un ultra-virus (ce que nous ne savons pas), on ne pourrait s'empêcher de penser que notre souche n'a plus, par suite des conditions particulières de sa conservation, d'aptitude à se transformer.

Une observation, assez curieuse, appuie cette hypothèse de quelque crédit. En 1934, le Professeur MISSIROLI, Directeur à Rome de la « *Stazione sperimentale per la lotta anti-malarica*, » avait envoyé par avion à M. DUCOSTÉ, des anophèles infestés. Nous avons ainsi obtenu une souche, qui après deux passages sur des sujets non syphilitiques, avait été injectée dans le cerveau de paralytiques. Elle donnait souvent des formes afébriles de paludisme, identiques à celles qu'on obtenait à Villejuif il y a une dizaine d'années.

Nous avons possédé ainsi deux souches, l'une, qu'en hommage à l'éminent professeur de Rome, nous appelions

« souche MISSIROLI » et qui, injectée dans le cerveau, développait 1 fois sur 3 ou 4, un paludisme afébrile (donnait peut-être donc, conjointement ou non aux formes visibles du sang, un ultra-virus cultivable dans le tissu nerveux) et l'autre, dénommée « souche DUCOSTÉ » qui déclenchait presque toujours la fièvre. La Missiroli avait d'ailleurs du point de vue des résultats thérapeutiques, une valeur sensiblement égale à l'autre. Les deux souches, qu'il eût été curieux de comparer pendant plusieurs années, se sont malheureusement confondues au bout de deux ans, par suite d'un mélange fait par erreur pendant l'absence du chef de service.

Signalons, enfin, que si l'injection de sang paludéen dans les veines, permet de retrouver chez le sujet infecté le parasite endoglobulaire très précocement (une heure, ou même moins après l'injection) — ce qui, d'ailleurs, est logique — l'hématozoaire n'est décelable dans le sang périphérique des malades injectés au cerveau que 5 ou 6 jours plus tard. Il est facile de donner de ce fait plusieurs explications plus ou moins probantes : mais dans la ligne de notre sujet présent, on peut suggérer que, confié à la substance cérébrale, le parasite s'y adapte sous une forme inhabituelle dont le cycle demande une évolution de quelques jours pour retourner à l'apparence commune.

En somme, le problème d'un ultravirus paludéen n'est pas résolu. ASCIONE et MARIOTTI affirment sa réalité, d'autres la nient ou la mettent en doute ; un certain nombre d'observations recueillies dans notre service, font croire que c'est par l'expérimentation cérébrale chez l'homme (les animaux sont, au surplus, rebelles au *Plasmodium vivax*) que cet intéressant problème doit être abordé et pourra sans doute recevoir sa définitive solution.

Quoi qu'il en soit, si dans notre tentative d'explication du mode d'action de la thérapeutique intra-cérébrale, nous n'avons pas le droit de faire état d'un « paludisme cérébral »

ou d'un ultra-virus neurotrope, dont l'existence n'a pas de preuves expérimentales absolument certaines, nous serions sans doute coupables d'en rejeter la possibilité. Espérons que l'avenir donnera bientôt une base solide à cette hypothèse et une légitimation complémentaire à la méthode thérapeutique qui nous occupe.

III. — Action du paludisme « périphérique » sur la paralysie générale

Quelques jours (de 10 à 14) après l'inoculation cérébrale, dans la grande majorité des cas, presque toujours même aujourd'hui avec la souche de Villejuif, la fièvre s'installe. Se développe une infection paludéenne dont les caractères ne se distinguent guère de ceux qu'on a accoutumés d'observer après les inoculations périphériques.

M. DUCOSTÉ, au début de sa démarche, alors que les évolutions afébriles étaient fréquentes et que les résultats thérapeutiques, si nouveaux, qu'il obtenait, le penchaient à croire à un processus essentiellement cérébral, n'attribuait aucune action sur la P. G. à « ce paludisme sanguin dont les manifestations tapageuses constituent en quelque sorte des complications difficilement évitables ».

Il a réformé depuis longtemps cette opinion : le paludisme sanguin, par la désintoxication générale qu'il assure, la fièvre qui l'accompagne, est certainement un utile adjuvant de l'injection cérébrale.

Nos biopsies cérébrales ont démontré sans contestation recevable que la méthode de WAGNER VON JAUREGG laisse le cerveau indifférent : aucune modification n'y est observable.

Cependant, dès que fut lancée la malariathérapie de la P. G. de nombreux auteurs de langue allemande fournirent une abondance d'arguments anatomiques qui, selon eux, expli-

quaient les remarquables résultats de la nouvelle méthode.

Les premiers en date (1923) furent STRAÜSSLER et KOSKINAS élèves du P^r WAGNER VON JAUREGG, qui examinèrent les cerveaux de quatre paralytiques morts pendant le traitement, et de deux autres décédés respectivement 6 mois et 3 ans 1/2 plus tard. Ces auteurs, non seulement fixèrent le tableau des modifications histologiques produites par la malaria, mais encore établirent dans un cas, la prépondérance des lésions du lobe temporal (ce qui permit d'emblée à GERSTMANN d'échafauder la théorie de l'hallucinoze syphilitique), constatèrent, dans un second cas, la présence de gommes miliaires (ce qui fit, aussi rapidement, concéder à la méthode le pouvoir de transformer le processus paralytique en processus syphilitique tertiaire, accessible dès lors à la chimiothérapie) et enfin, dans un 3^e cas, notèrent le remplacement dans les gaines périvasculaires des plasmocytes par les lymphocytes (ce qui infirmait le caractère malin accordé jusqu'alors aux éléments lymphocytaires).

On révélait en même temps que les spirochètes du cerveau, nombreux avant la malaria, disparaissaient complètement en quelques jours.

Ainsi, malgré le petit nombre de cas observés par STRAÜSSLER et KOSKINAS, un merveilleux hasard qui ne s'était jamais vu en médecine, avait accumulé tout ce qu'il fallait — et même davantage — pour donner à la nouvelle méthode une consécration exceptionnellement brillante et une base biologique de premier ordre. Les conclusions des auteurs viennois furent tout de suite confirmées par une centaine de savants de langue allemande et aussi par l'Américain R. B. WILSON qui examina 47 cerveaux de paralytiques à divers moments de l'impaludation.

Tous ces travaux, concordants, ont établi le schéma suivant : La maliathérapie provoque dans le cerveau des paralytiques généraux des modifications considérables évoluant en 3 périodes.

Dès les premiers jours (dès le 5^e accès fébrile, disent les auteurs allemands, et pendant quelques semaines après le dernier accès affirme R. B. WILSON) augmentation des phénomènes inflammatoires : méningo-vasculaires et névrogliques.

La seconde période est caractérisée par la régression des inflammations et l'amélioration des lésions parenchymateuses avec restauration de l'architecture cérébrale. Aucune modification semblable n'existe dans les rémissions spontanées, (autre constatation extrêmement heureuse qui écrasait par avance, et dès les premiers jours de la malaria-thérapie, l'objection, sans grande valeur au surplus, de ces rémissions spontanées).

Enfin dans une 3^e période plus ou moins nettement indiquée par les auteurs, et sur laquelle WILSON a spécialement insisté, le processus diffus de la P. G. se transforme en lésions focales, semblables, identiques même à celles de la syphilis tertiaire et par conséquent curables. Cette transformation est tardive pour WILSON (plusieurs années après l'impaludation, et peut ne pas survenir) elle est, pour les Allemands, très précoce et par conséquent extrêmement favorable au malade.

Ces notions devinrent, en certains pays, immédiatement classiques, furent admises en leur totalité sans aucun contrôle, et fournirent l'occasion d'une littérature conforme aux idées allemandes et extrêmement abondante.

Bientôt cependant, de toutes parts, des savants s'inscrivirent en faux. On ne retrouvait rien de ce que STRAUßSLER et KOSKINAS avaient décrit. Je cite, par ordre alphabétique (les conclusions de leurs recherches étant fort semblables) quelques-uns de ces contradicteurs de l'École de W. VON JAUREGG : AYALA, BIELCHOWSKY et BRATZ, BOUMANN, CANZIANI, FERRARO, FÖRSTER, FRANCIONI, GORIA, HUBBARD et DIAL, LEHOSZKI, LEWIS, LONGO, LÖWENBERG, MARI, PETTE, SIERRA, SPRINGLOVA, WEIGANDT.

Voici, à titre d'exemples, de courtes citations de quelques-uns de ces histopathologistes :

« Aucune modification histologique après l'impaludation. » (BIELCHOWSKY et BRATZ).

« Ni exagération des phénomènes inflammatoires, ni gommes. » (CANZIANI).

« Quelques atténuations des phénomènes inflammatoires dans des cas améliorés ou non. »

(PETTE, LEHOSZKI, SIERRA).

Même note « sur des paralytiques traités depuis longtemps » (AYALA, LEWIS, LOWENBERG, WEYGANDT).

« Persistance et invariabilité du processus » (FÖRSTER, dans 3 cas avec biopsie cérébrale).

« La pyrétothérapie malarique n'exerce aucune influence sur le processus histopathologique de la P. G. » (LONGO).

« Atténuation des phénomènes inflammatoires et persistance, sans aucune transformation, des lésions parenchymateuses. Pas de tendance à la transformation du processus paralytique en syphilitico-mésenchymateux » (FERRARO).

Ainsi a été démontré que les vues de STRAÜSSLER et de KOSKINAS étaient en tous points erronées, que le paludisme laissait l'encéphale indifférent, que le tableau histologique de la P. G. n'était, par lui, aucunement modifié.

STRAÜSSLER et KOSKINAS s'honorèrent, d'ailleurs, peu de temps après, en revenant sur leurs premières conclusions et en reconnaissant qu'ils avaient dû se tromper. Ils ne retrouvèrent plus jamais les images histologiques qu'ils avaient tout d'abord reproduites. Sur 29 cerveaux de paralytiques morts pendant ou immédiatement après la malarithérapie, et que W. VON JAUREGG leur fournit, ils ne purent rien remarquer qui permît d'établir une distinction d'avec les cerveaux de paralytiques non traités.

Donc, pendant l'évolution du paludisme, inoculé dans le sang, les vaisseaux, les gaines, la pie-mère, les cellules gan-

glionnaires, restent sans changement. Seule la névroglie, loin d'arrêter son travail, comme le croit Wilson, continue à lentement tisser sa trame dans les régions désertées par les cellules nobles.

Tous les savants qui ont étudié — dans leurs laboratoires — les cerveaux des paralytiques impaludés sont actuellement d'accord ; et, par nos biopsies, nous avons nous-même confirmé leur opinion, d'une manière aussi forte, croyons-nous, que nouvelle et définitive.

Ainsi s'opposent, histologiquement (comme en tous autres points) avec un éclatant relief, la méthode allemande d'impaludation, et la méthode de Ducosté qu'on peut appeler la méthode française, malgré l'indifférence qu'ont affectée à son égard les aliénistes de notre pays.

Cependant, il serait inconvenant, injuste aussi, de supposer que tous les examens antérieurs aux contrôles dont je viens de parler, ont été aveugles et hâtifs.

Certains ont vu, je n'en doute pas, au début de l'impaludation, autour des gaines périvasculaires, une accumulation d'éléments qu'ils ont considérés comme des plasmocytes ou des lymphocytes, et par conséquent des témoignages d'inflammation exagérée. Mais, comme ils ne pouvaient connaître l'aspect des gaines avant l'impaludation (et rien ne dit qu'elles fussent moins chargées qu'au moment de leur examen) ils manquaient de possibilités de comparaison et leurs déductions étaient sans valeur.

D'autres ont sans doute observé un tableau à peu près semblable à celui qu'offre le cerveau après l'injection cérébrale. Tableau estompé, assez fruste certainement, rapidement effacé peut-être (nous n'avons aucune expérience sur ce point).

Comment peut s'expliquer cette rare conjoncture ?

Un médecin toscan, venu naguère assister à nos interventions nous disait, que lorsque la malariathérapie guérit le malade, c'est apparemment que le médecin, sans le

vouloir et sans le savoir, pratique une impaludation cérébrale ; le parasite essaime sans doute dans le cerveau à l'occasion de quelque éraillure des méninges, de quelque ouverture accidentelle d'un vaisseau.

La courtoise, et je crois un peu ironique remarque du jeune savant italien contenait plus de vérité qu'il ne pensait peut-être : il est possible, probable même, qu'en certains cas, le paludisme sanguin force la barrière encéphalique et qu'il s'inocule dans la substance cérébrale ; il provoque dès lors des réactions qui, pour atténuées qu'elles soient, s'apparentent à celles de l'impaludation cérébrale.

Bela HECHST a découvert parfois, à l'autopsie d'impaludés, de petites hémorragies dans la substance grise ; MARI-NE스코 a signalé, après DÜRCK, ces « granulomes malariques » où l'on voit « en dehors de proliférations arborescentes de névroglie périvasculaire, des foyers au centre desquels il y a un vaisseau avec des parasites de la malaria. »

E. OESTERLIN, dans un travail déjà ancien, a signalé dans 4 cerveaux des 24 paludéens étudiés par lui, une abondante prolifération gliale avec, dans ces quatre cas sans exception, des hémorragies légères soit dans les foyers de prolifération mêmes, soit proches d'eux, soit aussi en des points assez éloignés ; et, dans trois de ces cas, il reconnut des parasites dans les foyers hémorragiques.

OESTERLIN décrit et figure la disposition des cellules autour de ces foyers irritatifs.

Il n'est pas douteux que cet observateur ait vu les premiers cas de « paludisme cérébral » et cette référence permet de croire que certains ont profité du même hasard lorsqu'ils ont aperçu quelques changements histologiques dans le cerveau des malariarisés.

Mais en dehors de ces cas, où le paludisme sanguin agit, quoique timidement, à la façon du paludisme cérébral, il n'est pas niable que l'infection malarique soit favorable

aux paralytiques généraux : elle excite très vivement, du moins chez la plupart, le système réticulo-endothélial, et augmente les défenses de l'organisme. Si elle n'a aucune action directe sur les centres, elle n'en agit pas moins sur eux, par contre-coup, grâce à la désintoxication générale qu'elle assure et à la stérilisation probable de foyers tréponémiques.

C'est un point bien établi que les paralytiques profitent de la malariathérapie « surtout en ce qui concerne leur santé générale » : il est tout naturel que cette amélioration physique se répercute sur les fonctions intellectuelles.

C'est très probablement la seule explication valable de l'action de la malariathérapie sur la paralysie générale. Conclusion simpliste, dira-t-on, et de connaissance populaire. Qu'on relise cependant le gros livre de LEROY et MÉDAKOWITCH, monument élevé tout entier à la gloire de l'École de Vienne. Ils posent la question : « Comment agit la malariathérapie chez les paralytiques généraux ? » Ils énumèrent longuement les savantes et obscures dissertations des auteurs allemands et concluent : « Nous n'en savons absolument rien. »

Bien osé, WAGNER VON JAUREGG qui écrit (on ne sait pourquoi) que sa malariathérapie a chez les paralytiques généraux « une action spécifique élective sur les foyers syphilitiques du système nerveux ».

Le paludisme agit sur le S. R. E. plus fortement que toute autre infection, mais à cette action se borne son pouvoir.

Walter BRUESTSCH, histologiste des plus averti, et dont j'ai cité déjà les travaux, estime que le paludisme n'a aucune prise sur la microglie. (Il est ainsi d'accord avec nous.)

« La difficulté, dit W. BRUESTSCH, de faire entrer la microglie en activité phagocytaire peut être une des raisons pour

lesquelles, même avec la malariathérapie, il est difficile d'arrêter dans le cerveau le processus paralytique » (1).

Il est très logique d'admettre que le paludisme sanguin couronne l'œuvre de la thérapeutique intra-cérébrale et qu'il agisse d'autant plus fortement et profondément qu'il trouve déjà un terrain préparé : « Paludism acts, dit Ducosté, on a brain that has been prepared, having already undergone modifications, which assist the effect of the paludism and probably make it doubly efficient. »

IV. — La barrière héméo-encéphalique

Reste à préciser — si possible — la contribution qu'apporte aux résultats de la thérapeutique intra-cérébrale la rupture de la barrière héméo-encéphalique.

Que cette barrière existe, aucun doute : d'innombrables observations ont prouvé qu'un filtre sélectif est placé entre le sang et le liquide céphalo-rachidien. L'épreuve au brome de WALTER, ou des épreuves analogues, ont permis de nombreuses recherches sur l'homme vivant, et l'expérimentation sur les animaux est extrêmement abondante.

Il ne faudrait pas croire cependant que dans ce dernier ordre de recherches tout soit à accepter sans contrôle.

Beaucoup d'expériences dont les résultats passent pour être définitivement acquis, n'ont pas été préparées et réalisées avec toute la rigueur qu'exige la médecine expérimentale, et sans vouloir insister sur des critiques de détail qui seraient déplacées et injustes envers des savants qui se sont attachés à cette question pendant des années, on doit mettre l'accent sur quelques particularités qui montrent tout au moins que le champ ouvert aux chercheurs est encore

(1) The difficulty to stimulate the macrophages in the brain cortex to phagocytic activity seems to be one of the reasons why even with malaria, it is difficult to arrest the paralytic brain process.

immense et combien nombreux sont les obstacles qu'on y rencontre.

L'expérimentation animale est à peu près entièrement basée sur la recherche dans le liquide de substances introduites dans le sang. Les retrouve-t-on : la barrière les laisse passer ; sinon, elle leur est imperméable. Raisonnement simple et qui paraît inattaquable, et l'a semblé, en effet, à la plupart.

Mais, d'abord, la sélectivité de la barrière diffère d'animal à animal, et il n'est pas de bonne méthode de reporter sur l'homme des constatations déjà si changeantes.

En outre, beaucoup de substances injectées dans la circulation y subissent de rapides transformations qui les rendent méconnaissables. Qu'elles se présentent à la barrière dans l'état même où on les a confiées au sang, est une supposition toute gratuite, susceptible d'entraîner les plus évidents mécomptes.

Une expérience de LA BARRE est, entre autres, très suggestive à cet égard : il injecte dans les veines d'un lapin de l'atropine à fortes doses : l'animal y reste indifférent ; le même alcaloïde injecté dans le cerveau à doses très faibles, le tue promptement. Le cerveau était donc protégé contre l'atropine par sa barrière ? Non. L'atropine, injectée dans le sang du lapin, qui possède un « pouvoir désintoxicant » considérable, plus marqué que celui de tout autre animal de laboratoire, et surtout beaucoup plus efficace que celui de l'homme, se scinde immédiatement en tropine et acide tropique, inoffensifs. Même si ces constituants passaient dans le liquide, on ne les reconnaîtrait pas.

Analogues sont les iodures, très utilisés par les cliniciens pour explorer la perméabilité de la barrière humaine et sur le passage desquels ils sont en profond désaccord. Certains n'ont pas tenu compte de la présence de l'iode dans le liquide de l'homme normal, et d'autres ont paru ignorer que les iodures se décomposent dans le sang, abandonnant l'iode qui se fixe sur les lipoides.

On doit, dans un ordre d'idées un peu différent, n'accueillir qu'avec les plus expresses réserves les expériences, à allures cependant très scientifiques, que les Allemands ont poursuivies sur les colorants.

Selon les lois de l'équilibre des électrolytes de DONNAN, qui ne jouent ici qu'avec une certaine relativité, les phénomènes mouvants et complexes de la vie ne se pliant que malaisément aux ordres rigides de la physique, les colorants acides traverseront la barrière facilement, tandis que les basiques resteront en deçà. Et, en effet, il a paru qu'il en est ainsi. Mais les colorants basiques, extrêmement toxiques, ne peuvent être injectés aux animaux qu'à doses infinitésimales, et se fixant tout de suite dans les tissus, disparaissent presque instantanément de la circulation. De sorte que si on ne les retrouve pas, à l'opposé des acides, dans le liquide céphalo-rachidien, ce n'est point qu'ils soient refusés par la barrière, en conformité des lois de DONNAN, mais bien qu'ils ne parviennent pas jusqu'à elle.

Beaucoup d'exemples similaires pourraient être invoqués.

MALAMUD, par une généralisation sans doute exagérée, remarque, à propos de l'épreuve de WALTER, que considérer la barrière comme une simple membrane est une conception discutable : « On devra peut-être, dit-il, en chercher la localisation dans un quelconque élément du plasma qui fixe une partie du bromure et dont le pouvoir de fixation varie de l'une à l'autre maladie. »

D'autre part, les conditions expérimentales sont, à l'ordinaire, assez critiquables.

Pour qu'un corps puisse passer dans le liquide, il est nécessaire que sa concentration dans le sang soit forte et que la durée de sa présence au niveau de la barrière soit prolongée : de là, l'injection de doses toxiques, supérieures même au seuil de la toxicité, qui bouleversent tous les équilibres vitaux et modifient gravement la barrière, anatomique et physiologique : ainsi passent, contre les lois physiques, les

colorants basiques, dans les expériences de STERN et GAUTIER.

On n'examine, le plus souvent, les animaux qu'après leur mort, ou pendant l'agonie : l'expérience, au lieu d'être réduite à quelques facteurs très simples, comme il le faudrait toujours, devient alors extrêmement complexe, encombrée d'inconnues de toute sorte, et ne peut donner que des réponses incertaines.

Pour retarder l'élimination des toxiques on procède, avant leur administration, à une néphrectomie double — sérieuse mutilation — ou au pincement des uretères, ou à des injections répétées qui sont censées équilibrer les pertes. Ce ne sont plus les conditions de la vie. Il est abusif d'appliquer au vivant les indications de telles expériences.

Je n'insiste pas sur les difficultés du dosage de corps chimiques qui ne passent dans le liquide, le cas échéant, qu'en très faibles quantités et dont le passage demande, pour beaucoup d'entre eux, un temps souvent considérable. Aussi, suivant le moment choisi pour la recherche, les uns affirment que telle substance traverse la barrière, tandis que les autres le nient.

Malgré ces remarques qui expliquent, en partie, et excusent, les opinions, très souvent contradictoires, des expérimentateurs, il demeure vrai qu'une barrière interdit à beaucoup de substances qui circulent, normalement, ou non, dans le sang, de se répandre dans le liquide. Ainsi les anticorps, les hémolysines, opsonines, agglutinines ne s'y retrouvent pas, ou en quantité infime et seulement lorsque, très abondantes dans la circulation, elles forcent, en quelque sorte, la barrière, non sans l'altérer.

Mais, à côté de cette barrière sang-liquide, en existe-t-il une autre : sang-parenchyme nerveux ?

Ici, l'expérimentation chez l'homme n'est guère possible, et l'expérimentation animale des plus précaire.

STERN et GAUTIER ont admis, à la suite de leurs très nom-

breuses et belles expériences, que « tout ce qui se trouve dans le liquide se retrouve dans la masse cérébrale, et inversement », ce qui ne ressort pas indubitablement de leurs protocoles.

Pour déceler une substance dans les centres, ils attendent, ou provoquent, la mort de l'animal ; les cristoalloïdes notamment peuvent, après la mort — immédiatement après — se comporter autrement que pendant la vie, et diffuser dans le cerveau, alors qu'ils étaient jusqu'alors retenus dans les vaisseaux : les propriétés de la matière, et spécialement des membranes, sont bien différentes dans un état et dans l'autre. En outre, en analysant le tissu cérébral, on ne peut pas le débarrasser du sang où la substance recherchée se trouve en quantité généralement plus considérable.

RISER, frappé de cette objection, a essayé de l'annuler, en vidant les vaisseaux de l'animal, après sa mort, par une injection de gélatine. Qu'on épuise alors complètement le liquide céphalo-rachidien et qu'on emplisse les veines d'une substance à perméation facile et rapide : urée, salicylate par exemple, on la retrouve dans le cerveau. Mais qui ne voit que ces expériences compliquées donnent à la recherche — par rapport à ce qui se passe chez l'être vivant — un caractère tellement insolite, qu'on ne peut vraiment faire état de ses résultats ?

Sans doute, si l'on accepte l'axiome de STERN et GAUTIER : « Tout ce qui se trouve dans le liquide se retrouve dans la masse » la question est résolue : il suffit d'analyser le liquide pour savoir si telle substance a traversé la barrière centrale, d'ailleurs encore hypothétique.

Mais l'axiome de STERN et GAUTIER n'est pas expérimentalement prouvé.

En définitive, si l'on peut accepter, sans grand risque, la réalité de la barrière externe (entre le sang et le liquide) celle « qui doit » exister entre le sang et les centres nerveux de-

meure une supposition qui n'a pas encore reçu de solution satisfaisante.

Von MONAKOW professe qu'il n'existe qu'une barrière et qu'elle est constituée par les plexus choroïdes.

D'après cet auteur, le liquide céphalo-rachidien, sécrété par ces plexus, ne gagne pas les espaces sous-arachnoïdiens ; car, dit-il, les trous de MAGENDIE et de LUSCHKA ne sont qu'artifices, n'existent pas. Le liquide passe à travers l'épendyme, se répand dans tous les centres, les imprègne, les nourrit et s'évacue finalement par les gaines péri-vasculaires dans les lacs arachnoïdiens.

Malgré l'effort, très méritoire, des élèves de Von MONAKOW, pour légitimer l'opinion du Maître, cette conception a quelque chose de choquant et n'est, en vérité, qu'une vue de l'esprit que n'appuya jamais aucune expérience, ni aucune constatation clinique.

D'autres, dans cette recherche du support anatomique de la barrière, ne voient rien de spécial au cerveau. Comme partout, les endothéliums vasculaires choisissent ce qu'ils doivent laisser passer et ce qu'ils refusent.

STERN et GAUTIER pensent que la barrière est « une entité physiologique » ; elle est, à la fois plexuelle, névroglie, épendymaire, vasculaire et méningée, et même pachionienne et pinéale.

Pour Nathalie ZAND, elle s'avère exclusivement méningée : ce sont les histiocytes de la pie-mère qui protègent les centres.

L'Ecole de Toulouse qui s'est longuement occupée de cette question, a conclu, de ses ingénieuses expériences, que « la perméabilité méningée n'est qu'un mode de la perméabilité vasculaire ». Ce n'est point dans les histiocytes de la leptoméninge, ou dans les plexus, qu'il faut chercher la barrière : elle est aux endothéliums des vaisseaux.

L'isolement chez le chien d'une poche spinale par ligature de la moelle mise à nu, montre, d'abord, que le liquide ne se reproduit pas dans cette cavité isolée des plexus, et en-

suite, que n'y passent pas des corps connus pour être arrêtés par la barrière, tandis que s'y accumulent des substances à perméation facile, comme l'urée ou le sucre.

La barrière sélective est donc constituée par la paroi des vaisseaux, qu'ils soient méningés, parenchymateux, plexuels, qu'ils soient encore cérébraux ou spinaux.

Les conclusions de cette expérience, à allure très satisfaisante, ont pourtant été repoussées par N. ZAND qui pense que « la ligature du canal rachidien crée des conditions anormales » et par l'École russe, SPERANSKY notamment et ses élèves, pour qui le liquide spinal « vient des nerfs » : c'est « une lymphe » qui circule dans leurs gânes, de la périphérie aux centres. Les contractions musculaires compriment ces gaines et refoulent le liquide qu'elles contiennent. Chez les chiens de Toulouse, immobilisés par la narcose, ce processus manque : et voilà pourquoi cette poche arachnoïdienne artificiellement isolée, ne s'emplit pas de liquide.

Théorie d'une très forte improbabilité. Elle marque bien les difficultés, la complexité d'une question qui, jusqu'à présent, ne s'est prévaluée, dans aucun de ses moindres détails, d'une de ces certitudes scientifiques à laquelle tout le monde est contraint de se rendre.

La vieille et célèbre expérience de GOLDMANN (1913), répétée bien souvent, paraît cependant convaincante.

Qu'on injecte à un animal du bleu-trypan : il passe au travers des vaisseaux, il colore tout l'organisme : seuls le cerveau, le liquide, la pie-mère restent absolument incolores (N. ZAND, cependant, affirme que la pie-mère est toujours, dans cette expérience, « intensément colorée »).

L'expérience de GOLDMANN ne tranche pas la question de l'unité ou de la pluralité de la barrière, puisque si, par hasard, la théorie de MONAKOW était exacte, ou si le liquide reflueait des lacs arachnoïdiens dans le cerveau, comme disent certains, ils suffirait de la seule barrière plexuelle pour que le bleu de trypan soit interdit aux méninges et aux centres.

La barrière pourrait dès lors ne pas être constituée par l'endothélium des vaisseaux, mais par les cellules sécrétrices des plexus.

L'expérience de GOLDMANN prouve tout de même qu'il y a quelque chose de particulier dans la paroi des artérioles et des capillaires cérébraux, puisque le colorant y circule avec le sang, comme dans les capillaires du reste de l'organisme, et que ceux-ci se laissent traverser et non ceux-là.

En somme, nul n'a donné, jusqu'à présent, de démonstration scientifique d'une barrière séparant le sang des centres nerveux. On la suppose, on en conçoit même la nécessité si l'on n'estime pas que la première suffise, mais son existence n'est pas prouvée, et encore moins, évidemment, précisé son support anatomique.

Il m'a été permis, je crois, d'approcher de la solution.

De ces paralytiques généraux à la dernière période de leur maladie, et qui meurent dans les 24 ou 48 premières heures de leur séjour à l'asile, on sauve quelques-uns par l'auto ou l'hétérohémothérapie cérébrales ; mais c'est une thérapeutique à allure chirurgicale puisqu'elle nécessite une trépanation et qu'on ne peut, par conséquent, entreprendre sans le consentement écrit des familles. Or, cette « autorisation d'opérer » arriverait trop tard.

M. Ducosté avait donc pensé, dans le désir de sauver ces malheureux condamnés à une mort certaine et proche, à bloquer le S. R. E., afin de tenter de les faire bénéficier, aussitôt après le blocage, d'une thérapeutique active. Cet effort n'a pu empêcher la mort, prévue, de quelques-uns de ces moribonds.

Ainsi nous fut-il possible d'examiner les centres de deux paralytiques qui avaient reçu, une vingtaine d'heures avant le décès, une dose inoffensive de solution de bleu de trypan à 1 °/o.

A l'autopsie, en dehors de la diffusion du colorant dans l'organisme et de sa fixation d'ailleurs médiocre par le S.

R. E., choses enseignées par l'expérimentation animale et sur lesquelles je n'insiste pas, on remarque, dès l'ouverture des méninges, que le liquide céphalo-rachidien est légèrement bleu, ou plutôt faiblement verdâtre.

La pie-mère cérébrale est bleue, surtout au niveau des lobes frontaux et plus spécialement des lobes orbitaires, peu sur les pariétaux, encore moins sur les temporaux, aucunement, semble-t-il, sur le reste de la leptoméninge.

La coloration de celle-ci, sur les lobes frontaux, n'est pas diffuse ; elle se présente sous forme d'îlots, de placards larges de quelques centimètres, ou de fusées linéaires, ou de points reliés les uns aux autres par des linéaments faiblement colorés.

A la coupe du cerveau, l'épendyme est bleuâtre, surtout au voisinage des plexus ; le troisième ventricule l'est moins que les autres ; la corne occipitale est à peu près blanche.

Une infinité de petits points bleu-pâle parsèment la substance blanche, spécialement dans les environs de la grise : celle-ci laisse apercevoir ce même piqueté lorsqu'on l'examine avec attention.

Le colorant a donc filtré à travers la barrière, non seulement celle qui sépare le sang du liquide, mais encore la barrière « centrale » qui s'intercale entre le sang et la substance nerveuse.

On pouvait croire que le couteau, en sectionnant cette substance, s'était imprégné des particules bleues immobilisées dans la lumière des vaisseaux, et essuyé sur la matière cérébrale ; mais cette hypothèse fut reconnue irrecevable, puisque la tranche de section lavée à l'eau, qui n'aurait pas manqué de balayer ces dépôts sans consistance, montrait la même apparence.

Au microscope, on voit, sans discussion possible, que le colorant a fusé des vaisseaux, artérioles et capillaires ; il affecte généralement l'aspect de taches, plus ou moins pyramidales, à sommet vasculaire : il s'est donc une fois épanché, diffusé dans le tissu ambiant.

De place en place, le colorant issu des vaisseaux s'est répandu dans les gaines et les occupe sous forme de traînées longues de quelques millimètres. Certaines se prolongent jusqu'à la pie-mère : ce sont presque exclusivement celles dont la source est aux vaisseaux de la substance grise ; il est probable que si un temps plus long s'était écoulé entre l'injection et l'autopsie, un plus grand nombre de ces ruisseaux colorés des gaines eussent atteint la surface du cerveau.

Les vaisseaux ne laissent passer le bleu qu'en certains points et les taches qui témoignent de ce passage sont généralement séparées les unes des autres. Certaines rappellent les grains d'un chapelet. Il en est parfois de même des gaines : leurs parties colorées sont intercalées entre des parties qui ne le sont point. Autrement dit, les vaisseaux n'ont été perméables qu'en certaines régions limitées de leurs parois.

Celles-ci donnent l'impression d'être percées de place en place ; quand, sans doute par des pertuis plus larges, le colorant s'est déversé en abondance, il entoure complètement le vaisseau, mais la continuité de celui-ci est toujours démontrable : il n'en est pas qui soit rompu.

Je viens de parler de « pertuis » : c'est une image, je me hâte de le dire ; en réalité, on ne voit point de fissures dans la paroi vasculaire ; le colorant a filtré à travers elle comme par imbibition.

Les cellules ganglionnaires ne contiennent pas de particules colorées : le bleu peut se répandre autour d'elles, il ne les pénètre pas.

On trouve parfois de ces petits grains assez loin des vaisseaux ; d'autres fois de minces filets du colorant s'allongent dans le tissu cérébral, sur un millimètre environ, peut-être un peu plus.

Bien qu'en diverses régions, surtout dans la substance grise, la coloration paraisse parfois diffuse, il est toujours possible de distinguer les points de la paroi vasculaire par où s'est enfui le colorant. On rencontre des plages assez importantes,

même dans les lobes frontaux, qui sont restées blanches, dans lesquelles les vaisseaux ne se sont pas laissés forcer.

La pie-mère est plus teintée que la substance nerveuse ; en certains points elle revêt l'apparence d'une nappe uniformément bleue ; on y rencontre une abondance de cellules chargées de particules colorées : histiocytes, lymphocytes, macrophages.

Entre la pie-mère et la surface corticale stagne un liquide épais où se pressent toutes sortes d'éléments colorés ou non, qu'il est impossible d'identifier.

Le passage du colorant s'est effectué surtout par les vaisseaux du lobe frontal et des noyaux centraux, notamment au niveau de la tête du noyau coudé et dans les deux parties externes du corps lenticulaire.

On trouve, de ci de là, des vaisseaux qui ont laissé couler leur bleu, dans les lobes pariétaux et temporaux. Il n'est pas besoin de dire que ces lobes n'ont pas été explorés dans leur totalité.

Ces deux premiers examens montraient donc que, chez les paralytiques généraux à la dernière période, le colorant vital passait au travers de l'endothélium des vaisseaux cérébraux et de toutes leurs tuniques. Comme l'endothélium est imperméable au bleu de trypan chez les animaux (et sans doute aussi chez l'homme sain, bien qu'on n'en ait pas la démonstration directe), on pouvait conclure que la barrière est normalement située au niveau de la paroi vasculaire.

Ainsi était confirmée, avec cependant un caractère plus net et plus satisfaisant que dans leurs expériences, l'opinion de RISER, CESTAN et de leurs élèves.

La barrière est vasculaire : chez les paralytiques cette barrière est ouverte grâce à la lésion des endothéliums.

Mais à l'enthousiasme que je ressentis aux premiers moments, alors que je pensais avoir directement, expérimentalement, démontré à la fois la réalité et la nature de la

barrière centrale — problème qui jusqu'alors ne s'appuyait que sur des hypothèses à équilibre des plus instable — firent place des doutes de plus en plus précis. Je dus m'infliger des critiques, que d'autres n'auraient pas manqué de m'opposer, avec raison, si j'avais publié mes observations.

D'abord, l'examen avait été très incomplet : je ne savais l'état ni des plexus, ni de l'épendyme. Comment le colorant s'était écoulé dans le liquide, je l'ignorais. Pas d'examen de la glie. Je n'avais que distraitement suivi les molécules du colorant après leur passage à travers les vaisseaux. Aucune clarté sur la façon dont ce passage avait pu se réaliser.

Parler avec assurance de perméabilité « vasculaire » était assez prétentieux, puisque N. ZAND affirmait que « les leptoméninges, avec leurs histiocytes, enveloppent tous les vaisseaux sanguins du système nerveux ». Ce pouvait donc être, après tout, une altération de ces leptoméninges (altération des plus plausible dans la paralysie générale) qui expliquait les fissures de la barrière : barrière méningée dès lors et non plus vasculaire.

Bien que l'hypothèse de N. ZAND soit peu satisfaisante, encore fallait-il en tenir compte. Je reconnus que ma recherche n'avait pas de valeur scientifique, et qu'il fallait tout recommencer.

Je dus attendre plusieurs mois avant de pouvoir procéder à un troisième examen, car nos paralytiques « abandonnés » bénéficièrent des injections de bleu de trypan aidées de médications diverses.

L'un d'eux, cependant, après avoir reçu deux fois 20 centimètres cubes d'une solution colloïdale de bleu de trypan à 1 0/0, mourut d'une broncho-pneumonie double, une cinquantaine d'heures après la seconde injection.

A l'autopsie, les examens, sans artifices de préparation, montrèrent les mêmes particularités que les précédents : ils confirmaient le passage du colorant par certains points des parois vasculaires.

La barrière centrale du système nerveux, rompue par places chez les paralytiques généraux, se trouvait évidemment au niveau des tuniques des vaisseaux. Pour importante que paraissait cette acquisition, elle demeurait vague encore et sujette à des critiques plus ou moins justifiées.

J'étudiais donc ce troisième cerveau par des méthodes multiples, dont l'application, à cause notamment des dépôts de colorant particulièrement abondants, fut longue, délicate, fertile en échecs.

Enfin, je pus obtenir quelques préparations dont les réussites partielles, rapprochées les unes des autres, et se complétant avec assez de bonheur, permirent des précisions intéressantes.

Les plexus choroïdes sont si fortement colorés qu'il n'est pas possible de reconnaître par quels points de leurs capillaires le bleu de trypan a pu passer.

On se débarrassa autant qu'il fut possible du colorant par des lavages successifs ; on obtint ainsi des pièces à lecture moins décevante. L'endothélium de beaucoup de capillaires plexuels est coloré en certains points ; en d'autres, où cette coloration manque, le vaisseau paraît sain. Le tissu conjonctif est assez abondant. Malgré les essais maintes fois renouvelés, on ne peut que très vaguement reconnaître l'état des filets nerveux qui, normalement, au témoignage des histologistes, tapissent la paroi externe des capillaires. Sont-ils absents, en certains points ? Compacts, gonflés en d'autres ? on le croirait ; mais il faut compter avec l'imprévu, les fantaisies des méthodes de coloration. Et les manipulations antérieures auxquelles les pièces ont été soumises conseillent de n'interpréter ces apparences qu'avec la plus grande timidité.

Rien de sûr, en somme, que l'altération de l'endothélium capillaire par places où il se colore, ce qui ne s'observe pas chez l'animal sain, injecté de bleu. Que le colorant ait, en ces points, franchi la tunique vasculaire, c'est très pro-

bable, sinon certain, quoique nous n'en ayons pas la démonstration directe : sur les pièces non lavées, la coloration est trop générale et diffuse ; sur les autres, on ne voit pas autour des capillaires, les particules bleues dont on aurait pu saisir le passage ; les lavages ont balayé ou déplacé ces témoins.

Les cellules choroïdiennes ne sont pas colorées, sauf quelques-unes, certainement dégénérées ou mortes antérieurement à l'injection. Le colorant, issu des capillaires, ne paraît donc pas gagner le liquide en traversant les cellules ; à moins qu'elles ne s'en débarrassent tout de suite ; ou, que la circulation arrêtée par la mort, elles conservent quelque temps encore leur pouvoir de sécrétion et d'élimination, hypothèses très improbables.

En réalité, on ne comprend pas par quelle voie le bleu de trypan, extravasé des vaisseaux plexuels, s'accumulant entre eux, est tombé dans la cavité ventriculaire. On en arrive à se demander si vraiment le colorant s'évacue dans le liquide ou si la nuance anormale de celui-ci n'est pas due plutôt au passage du bleu par les vaisseaux des parois ventriculaires, ou par tout autre voie inconnue. Le colloïde stagnant dans les plexus, entre ses capillaires, ne serait-il pas éliminé par les veines des plexus eux-mêmes et rejeté dans la circulation ? Il y aurait ici un double appareil de sécurité : d'abord l'endothélium ; ensuite, s'il est forcé, la cellule choroïdienne, et même en troisième ligne, peut-être, la pie-mère qui cependant est moins colorée que sur la périphérie corticale. Cette question demeure, pour moi, pleine d'inconnues.

Les cellules épendymaires absorbent le colorant répandu dans le liquide ; on peut s'en convaincre, à l'œil nu, en constatant la nuance dont se revêtent les parois des ventricules ; le microscope montre les grains colorés amoncelés dans le corps cellulaire jusque vers le noyau qui par ses grandes dimensions, élargit la cellule à sa partie profonde. Le noyau lui-même ne se laisse pas envahir, mais au-dessous de lui, dans les fins et longs prolongements que la cellule

pousse vers les profondeurs on saisit le cheminement de particules colorées jusque dans les noyaux centraux : la coloration vitale au bleu de trypan révèle donc ici, plus que tout autre méthode, sinon les fonctions, du moins certaines des connexions du revêtement épithélial des ventricules. Il est vrai qu'au fur et à mesure qu'on étudie des coupes plus profondes, on a des difficultés à faire le départ entre les grains de trypan venus des cellules épendymaires et ceux qui ont traversé la paroi des vaisseaux. Mais certaines coulées, ininterrompues, ou presque, des cellules aux masses nucléaires, ne permettent pas de douter de la propriété absorbante de l'épendyme et de l'apport à ces noyaux des substances qu'elle puise dans le liquide.

Cependant, chez les paralytiques, un grand nombre de cellules épendymaires sont gênées par l'exubérance de la névroglie ; les altérations de l'oligodendrogliose, proche parente de l'épendyme et son auxiliaire sans doute, sont toujours très marquées. Aussi ne faut-il pas s'étonner que certaines cellules épendymaires ne contiennent pas de grains colorés : ce sont apparemment des cellules dégénérées, étouffées par la névroglie. Un certain nombre d'entre elles ont été éliminées, fondues, ou tombées dans le liquide ; la place qu'elles occupaient naguère est limitée par des tractus névroglieux épais, serrés, tourbillonnants, sur lesquels le colorant n'a pas de prise. Ce sont là des lésions dues non pas à l'action toxique du bleu de trypan, mais évidemment au processus destructif de la paralysie générale.

L'intérêt de ces constatations, assez piquant pourtant, est bien inférieur à celui de l'examen des capillaires des substances grise ou blanche.

Nous savons par nos deux autopsies précédentes, que le bleu colloïdal traverse, en certains points, l'endothélium des vaisseaux ; mais nous ne saisissons guère autre chose.

Nous irons plus au fond du phénomène, grâce aux colorations électives de la glie.

D'abord la microglie. Elle reste inerte. Je m'attendais à la voir répondre à l'irruption du bleu par une réaction violente, comme celle que déclanche l'injection de sang et d'antitoxine tétanique. Il n'en est rien. Elle apparaît telle qu'on la voit dans les Paralysies générales non traitées ; non seulement ses éléments dégénérés se retrouvent ici sans changement — ce qui n'est pas étonnant — mais les formes que nous avons dites en sommeil, en narcose, stupéfiées, ne se réveillent pas. Elle assiste, insensible, à l'envahissement du cerveau par le bleu étranger. Elle avait cependant une belle et unique occasion, si j'ose dire, de manifester cette puissance colloïdopexique dont Del Rio HORTEGA assure qu'elle est armée.

Si encore le corps étranger restait séparé d'elle par les gaines périvasculaires, ou par une trame névroglique inviolable, on comprendrait son inertie. Mais le bleu de trypan se met à son contact, presque, dans l'intimité du tissu cérébral. Comment résisterait-elle à cette tentation si, d'aventure, elle avait le pouvoir de s'y laisser aller ?

Cette indifférence en face du bleu vital, de la microglie, qui, pour affaiblie qu'elle soit dans la paralysie générale, conserve encore — nous l'avons vu — une forte partie de sa potentialité, est une objection sérieuse à l'opinion de ceux qui l'assimilent au S. R. E. Qu'elle en ait certaines propriétés, nul doute ; mais elle ne paraît pas posséder la colloïdopexie, l'ultraphagocytose, qu'on s'accorde à considérer comme l'essentiel apanage de ce système.

Quant à la névroglie et à l'oligodendroglie, nous retrouvons sur ce cerveau les mêmes lésions que nous avons brièvement décrites précédemment.

Le fait capital est celui-ci :

Partout où l'endothélium vasculaire est coloré par le bleu, donc partout où il est altéré, partout, si l'on préfère, où il s'est laissé traverser par le colorant, le revêtement glieux de la paroi vasculaire manque.

Les trompes astrocytaires ont perdu, en ces points, leurs connexions avec les corps cellulaires; elles ont disparu; les fibres des astrocytes sont dégénérées ou absentes; absentes aussi ou réduits à quelques débris informes les satellites oligodendrogliques. La tunique continue qui double la musculaire des artérioles et l'endothélium des capillaires à laquelle concourent névroglie, oligodendroglie et peut-être aussi microglie, n'existe plus. Le vaisseau est nu. La gaine pio-gliale des artérioles n'est plus qu'une gaine piale.

Par contre, dans les régions, plus ou moins étendues, où le bleu n'a pas transsudé, où les tuniques vasculaires restent incolores, le revêtement glial est intact. Sans doute, on saisit parfois, dans ce revêtement, que nous disons intact, quelques points minuscules où il semble bien que le colorant se soit insinué, mais qui peut dire que la glie soit là absolument normale ?

En tout cas, il est hors de doute, pour nous du moins, que ce n'est qu'aux endroits où la limitante nerveuse du vaisseau a disparu, se montre tout au moins très altérée, que l'endothélium se laisse forcer.

La suite de ce troisième examen ne nous a pas donné de détails nouveaux. J'ai retrouvé dans les espaces péri-vasculaires et la substance cérébrale des dispositions semblables à celles que j'ai notées précédemment.

J'aurais voulu savoir comment le bleu, issu des vaisseaux, diffuse ensuite dans la substance cérébrale.

Pour les capillaires, pas de difficulté; ils ne sont séparés du tissu nerveux que par leur revêtement névroglie, et celui-ci détruit, le bleu peut se répandre sans obstacle.

Mais pour les artérioles, cette explication n'est pas valable.

La question peut paraître inutile à ceux qui décrivent si fréquemment des infiltrations périvasculaires empiétant plus ou moins largement sur la substance nerveuse et qui pensent que les lymphocytes ou les plasmocytes émigrés des

vaisseaux enflammés se répandent tout naturellement au loin sans égard à la nature du tissu qu'ils envahissent. Mais beaucoup des éléments situés en dehors des vaisseaux ne viennent pas d'eux, mais des centres, et leur cheminement se fait vers les gaines et non à partir d'elles (ce qui était évident dans beaucoup de nos coupes de biopsies cérébrales).

Ce petit problème, dont je ne m'étais pas souciée au début, m'a paru comporter une solution possible, après que je l'eusse étudié avec plus d'attention. Je crois que la paroi externe de « l'espace de His » ne se laisse pas traverser par le colorant. On a l'illusion de cette traversée, lorsqu'on voit le bleu tout contre cette paroi, mais de temps en temps, on saisit le capillaire coupable, voisin de cette paroi, extérieur à elle. Je n'ai jamais vu, d'une façon indiscutable, le colorant émigrer de l'espace vers l'intérieur des centres.

Par contre il est évident que la paroi externe de cet espace, formé d'une trame névroglique serrée, est perméable en sens inverse, du tissu nerveux au vaisseau.

Ainsi était établi solidement, semblait-il — chose nouvelle — la réalité de la barrière centrale du système nerveux. L'anatomie pathologique venait, encore une fois, au secours de l'anatomie normale.

Ce qui constitue la barrière, celle qui se place entre le sang et le tissu cérébral, la barrière centrale, ce ne sont pas les méninges ; ce ne sont pas non plus les endothéliums. C'est cette membrane de glie qui revêt tous les vaisseaux des centres d'une trame solide, continue, vivante, à laquelle concourent l'astroglie, l'oligodendroglie et probablement aussi la microglie, trame serrée, tendue sans hiatus tout le long du conjonctif et qui l'isole rigoureusement de la substance cérébrale. Non seulement étaient saisis les constituants anatomiques de cette barrière, mais encore s'expliquaient tout naturellement les conditions de sa rupture, par l'altération, la dégénérescence, la disparition des éléments qui la consti-

tuent. On voyait ses brèches ; on saisissait, au travers des écluses renversées, le passage du flot apporté par le sang, comme on comprenait, enfin, par les enseignements de nos biopsies antérieures la reconstitution de l'obstacle par l'effort de la névroglie et de la mésoglie. Après la reviviscence microglie, déclanchée par la blessure cérébrale et après l'élimination des déchets toxiques, ces réparatrices poussaient leurs trompes et leurs fibrilles sur les parois vasculaires, se fixaient à elles, les enveloppaient, bouchant ainsi les moindres fissures et ne permettant plus aux représentants mésenchymateux aucun contact direct avec les éléments nerveux dont elles assurent l'isolement et la défense.

Un fait curieux se révélait aussi.

Partout où la barrière névroglie s'était maintenue, l'endothélium des artérioles et des capillaires demeurait incolore, mais aux endroits où disparaissait la névroglie, la paroi du vaisseau lui-même se teintait. Or, en dehors du système nerveux, le bleu traversait les endothéliums sans laisser de trace.

Il y a donc quelque chose de spécial dans l'endothélium des vaisseaux cérébraux : pour conserver intactes leurs propriétés, il faut qu'ils soient doublés de la trame névroglie ; entre eux et celle-ci s'avère une sorte de symbiose, si j'ose dire. Ils sont en association étroite. Physiologique ? Anatomique ? Je ne sais. Aussi poussé qu'il soit, l'examen microscopique ne révèle pas dans la paroi des vaisseaux de prolongements névro-oligodendrogliques, qu'on pourrait espérer y rencontrer. Plus probable est la pénétration des tuniques vasculaires par une sécrétion de la névroglie, déjà invoquée par NAGEOTTE et qui en particularise le chimisme et les fonctions. Hypothèse sans portée, au surplus, et qui, peut-être, est infiniment différente d'une réalité que nous ne soupçonnons même pas.

Ce dont on peut être légitimement assurée, dans l'ordre des phénomènes que nous étudions ici, c'est que l'élément important de la membrane pio-gliale n'est pas la leptomé-

ninge, mais la glie. En bien des points, tout au moins des plus grosses artérioles, la pie-mère est foncièrement intacte, même lorsqu'elle a été traversée par les molécules du colorant. Elle se teinte simplement entre l'endothélium bleu et les éléments également bleus qui encombrent les gaines. (Il est vrai que, sur ce point, il ne faut pas se montrer trop affirmatif, et que bien souvent il est difficile de distinguer la frêle membrane gliale et de reconnaître en quel état elle se trouve.)

La barrière centrale du système nerveux n'est donc pas méningée, comme le croient certains à la suite de N. ZAND ; elle n'est pas vasculaire, selon l'expression de l'École de Toulouse ; elle ne dépend pas, ainsi que le supposent d'autres, des propriétés générales des endothéliums ; elle n'est pas éparse partout (« physiologique » dans un sens opposé à « anatomique ») conformément à l'opinion de STERN et GAUTIER ; elle n'est pas davantage choroïdienne, ou plexuelle ; elle est nerveuse, névroglie, ce mot englobant ici toute la glie.

Avec cette restriction, ou si l'on préfère ce complément, que quelque chose d'inconnu dans son essence, associe étroitement à la glie l'endothélium vasculaire, de telle sorte qu'on peut dire : La barrière centrale du système nerveux est, anatomiquement et physiologiquement, glio-endothéliale.

Du point de vue anatomique, ces constatations demandent quelques précisions.

Ce que nous venons de dire du passage du colorant à travers les vaisseaux cérébraux ne peut pas se comprendre si l'on s'en tient, soit à l'ancienne description classique, fixée et schématisée à une époque où les méthodes d'examen ne permettaient qu'une vue sommaire des formes histologiques, soit même aux conceptions plus récentes, comme celle de SCHALTENBRAND et BAILEY.

ROUSSY, LHERMITTE et OBERLING exposent celles-ci de la façon suivante :

« Les artérioles, les veinules et même les précapillaires des

centres nerveux sont constitués de dedans en dehors par leur paroi propre (endothélium, limitante interne, tunique musculaire, limitante externe) puis par une tunique adventitielle reflet de l'arachnoïde, enfin par la gaine grossièrement close de Wirchow-Robin. Celle-ci est nettement délimitée et formée par deux structures : l'une interne, conjonctive, prolongement de la pie-mère ; l'autre externe, indissociable et adhérente à la précédente, formée par les pieds d'insertion de la névroglie fibreuse astrocytaire : l'ensemble forme la membrane pio-gliale. »

Il résulte de cette description que l'espace de Wirchow-Robin est constitué en dedans par une adventive « reflet de l'arachnoïde » et en dehors par deux formations indissociables, piale et névroglie, la membrane pio-gliale.

En réalité, il est très difficile, ou plutôt impossible, de retrouver autour des vaisseaux cérébraux, même les plus volumineux, une adventive arachnoïdienne.

Embryologiquement, sa présence ne se comprend pas.

Quand les vaisseaux pénètrent les centres, ils poussent devant eux la pie-mère, mais non l'arachnoïde.

Les parois des artérioles (comme d'ailleurs des veinules) sont formées de dedans en dehors par un endothélium, une tunique élastique, une tunique musculaire à fibres lisses, et plus ou moins circulaires, et une adventive qui n'est reconnaissable comme structure conjonctive que sur les plus grosses artérioles ; encore est-elle recouverte et pénétrée par une foule de fibres névrogliales. Moitié par chance, moitié par patience, on peut parfois la suivre jusqu'à la périphérie cérébrale où l'on se convainc qu'elle est une invagination de la pie-mère.

Sur les artérioles moins volumineuses, et sur les précapillaires, cette adventive n'est plus reconnaissable. Elle existe peut-être encore mais tellement envahie par la glie qu'elle ne possède plus d'individualité.

La membrane pio-gliale est alors surtout, sinon exclusive-

ment, gliale. C'est un feutrage de fibres névrogliales où se mêlent les trompes (ou cônes) des astrocytes qui se fixent sur elles.

L'espace de Virchow-Robin serait donc compris entre la tunique musculaire et cette membrane.

C'est un espace virtuel. Il n'existe certainement pas à l'état normal. Il n'apparaît même pas sur les coupes où les inclusions et les réactifs ont rétracté les vaisseaux.

Mais il y a plus : les fibres névrogliales, les cônes astrocytaires, se fixent sur la tunique musculaire elle-même. Ils y p'aquent l'adventive : son écartement du vaisseau, pour constituer un espace libre, devient ainsi des plus douteux, même à l'état pathologique. On ne peut s'empêcher de croire que l'espace de Virchow-Robin soit, sinon une vue de l'esprit, du moins l'interprétation d'une apparence histologique illusoire.

Sur des préparations où le vaisseau s'est rétracté que voit-on encore ? Entre la membrane pio-gliale, restée collée à l'artériole, et le tissu nerveux, un espace qui paraît vide (l'espace de His) mais qui, en réalité, est occupé par le lacis serré de fibrilles glieuses qui vont se fixer au vaisseau.

Cet espace, que His décrivit en 1865, est, lui aussi, une fiction. Cependant ces préparations artificielles montrent que la membrane pio-gliale se raccorde aux centres par les retinacula névrogliales. Lorsque le vaisseau, ou le tissu nerveux, se rétractent, ils se tendent, deviennent rectilignes, ne se brisent pas (au vrai, il y en a toujours un assez grand nombre brisés).

On comprend dès lors facilement que les exsudats, les déchets, les lymphocytes, etc., peuvent occuper l'espace « dilatable » de His ; on comprend, par contre, difficilement qu'ils emplissent l'espace de Virchow-Robin qui ne paraît pas pouvoir se constituer, même à l'état pathologique.

Cependant, il est possible, probable même, que les fibres jetées sur la tunique musculaire laissent entre elles, comme

dans l'espace précédent, des voies ouvertes, plus ou moins étroites et en chicane, par où peuvent s'évacuer vers la première cellules, globules, spirochètes, etc... Mais le gros des déchets serait véhiculé par l'espace de His.

Si cette vue histologique est juste, le passage du colorant par les endothéliums grâce à l'altération de la membrane gliale ne paraît plus une impossibilité : cette membrane double, en effet, intimement la musculaire des vaisseaux ; elle n'en est plus indépendante et éloignée comme dans les descriptions classiques.

*
* *

Il est infiniment regrettable que je n'aie pas pensé à examiner l'arachnoïde, je veux dire les « trabécules conjonctives » qui traversent l'espace sous-arachnoïdien. Mon attention n'avait pas, à cette époque, été attirée de ce côté.

Il est probable, quoique non démontré par le microscope, que c'est grâce aux altérations (très difficiles à saisir) du riche réseau nerveux qui entoure les capillaires du plexus, que le colorant a pu fuser en dehors d'eux ; et il serait désirable que des études nouvelles fussent entreprises pour savoir si la barrière choroïdienne est, elle aussi, de nature glieuse ce que je ne puis aucunement affirmer. Mais comment se comportent les fibres conjonctives de l'espace sous-arachnoïdien, ces trabécules qui le divisent en logettes communicantes ?

Il faut faire grand cas des découvertes et remarques de WEED et d'ÖBERLING, dont il ressort que l'arachnoïde et ses prolongements sont recouverts de cellules. ÖBERLING les fait dériver de l'ectoderme et les appelle « méningoblastes ». WEED est indécis sur leur origine ; il les nomme « cellules arachnoïdiennes ».

Ces cellules tapissent d'un revêtement continu toutes les parties du tissu conjonctif de la région. Autrement dit, de même que les centres sont séparés des éléments conjonctifs

par une barrière glieuse, le liquide céphalo-rachidien n'a aucun contact direct avec le tissu conjonctif. L'en sépare une couche ininterrompue de cellules nerveuses, spécialement organisées, semble-t-il, pour assurer cette indépendance.

Ces cellules jouissent des propriétés générales de la glie, et notamment de la microglie : elles peuvent se mobiliser, ont un pouvoir phagocytaire considérable et, en outre, au témoignage de WEED, sont susceptibles de reconstituer, autour des fibres conjonctives, la continuité de leur trame, lorsqu'elle a été détruite sur une étendue plus ou moins grande ; elles se comportent donc, ici encore, comme la glie dans l'intérieur du cerveau.

Il est donc à peu près certain que ces cellules arachnoïdiennes, ces méningoblastes, contribuent à l'édification de la barrière qui protège le liquide céphalo-rachidien, cette barrière, si explorée par les cliniciens et les physiologistes, qu'ils appellent « méningée » et qu'il faudrait nommer « nerveuse » si vraiment elle est formée des cellules de WEED et d'OBERLING.

Un grand intérêt s'attacherait à l'étude de ces cellules dans la paralysie générale. Nul doute, pour moi, qu'elles n'y soient gravement altérées ; et il n'est pas très osé de penser que les éléments cellulaires que révèle l'examen cytologique du liquide des paralytiques sont, en grande partie, de ces cellules arachnoïdiennes, détachées de leur support ; et non pas, selon une croyance un peu simpliste, le produit du déversement des gaines péri-vasculaires.

Chez nos malades il nous a été impossible, je l'ai dit, de comprendre comment le bleu de trypan issu des capillaires plexuels avait gagné le liquide ; nous n'avons même pas pu savoir si réellement il y tombait.

L'idée vient maintenant que le colorant se répand, peut-être dans les ventricules en traversant les trabécules arachnoïdiennes, à la faveur de l'altération plus ou moins intense et de la chute des cellules d'OBERLING et de WEED.

Que les trabécules ne contiennent pas de capillaires, selon l'opinion classique, n'est pas une objection cruciale. Car les histiocytes et même les fibroblastes du conjonctif de ces trabécules ont dû, comme ailleurs, se charger de molécules bleues et ont pu les abandonner au liquide que n'isolait plus sa barrière nerveuse.

Mais c'est là une hypothèse qui se heurte à bien des incertitudes, et n'explique pas, d'ailleurs le passage à l'état normal dans le liquide de certaines des substances que transporte le sang.

*
* *

A notre question : « Quelle est l'action de la rupture de la barrière dans la thérapeutique intra-cérébrale ? » nous revenons — après un long détour, mais dans ces explorations où l'on est si souvent suspendu dans le vide, il faut assurer chacun de ses pas.

Il n'est pas discutable que, dans la manœuvre de M. Ducosté, ne soit rompue la barrière centrale, cette barrière nerveuse que nous avons vue suivre toute la ligne des vaisseaux : le trocart a sectionné les capillaires des substances grise et blanche, déchiré les gaines, coupé des fibres ; l'injection a dilacéré le tissu cérébral : le bon sens, si l'examen direct n'y suffisait, ne permet pas de douter de l'ouverture de la barrière. Les savants étrangers qui se sont intéressés à cette méthode n'ont élevé sur ce point aucune objection.

Méthode qui joint à une parfaite innocuité une efficacité évidente, et infiniment supérieure à toutes ces tentatives maintes fois renouvelées pour forcer un obstacle qu'on situait d'ailleurs toujours entre le sang et le liquide et, secondairement, par un postulat assez hasardeux, entre celui-ci et la substance nerveuse.

Les uns (extrêmement nombreux) ont confié les médicaments au liquide lombaire ou cisternal, dans l'espoir qu'il les

conduirait aux cellules cérébrales. Or, les expériences les plus probantes montrent qu'il n'en est rien ; et la clinique n'a jamais bénéficié de cette pratique.

D'autres ont injecté les substances médicamenteuses dans les lacs sous-arachnoïdiens, manœuvre délicate qui nécessite une assez large trépanation, ou le passage d'une aiguille à travers l'orbite ou, de haut en bas, à travers toute l'épaisseur du lobe frontal. Même échec. Ce qu'on injecte dans les lacs, n'atteint jamais le cerveau. A peine, lorsque l'injection a été brutale (non sans dommage pour le malade) un peu du corps étranger pénètre-t-il dans les gaines, sur une très faible étendue d'ailleurs.

D'autres ont associé aux médicaments des substances dont on connaissait l'habituelle diffusion dans le liquide, comptant que, dans leur traversée de la barrière, elles les entraîneraient avec elles.

Méthode ingénieuse, en somme, élégante, et qui paraît inoffensive.

C'est surtout l'urotropine, dont on connaissait l'action bienfaisante sur l'encéphalite épidémique, qui a joué ce rôle d'introductrice.

LEFÈVRE DE ARRIC et MILLET affirment que, grâce à elle, ils ont facilité le passage du virus herpétique dans l'encéphale du lapin. Par le même truchement, l'arsenic, d'après MUTERMILCH et DELAVILLE franchit la barrière et l'on a même conseillé, sur la recommandation de cette expérience, d'administrer le salvarsan dans une solution d'urotropine ; mais PETEL n'a jamais pu, même avec l'aide de doses massives, aider au passage ni des colloïdes, ni des cristalloïdes.

SÉZARY et BARBÉ ne sont pas davantage parvenus à retrouver dans le liquide l'arsenic auquel ils essayaient de frayer la voie par l'injection préalable, ou simultanée, de diverses substances cependant très diffusibles.

Très nombreux furent (et sont encore) ceux qui provoquèrent des « méningites aseptiques » par l'injection dans les

espaces arachnoïdiens spinaux, de sérums, simple ou équin, de phénosulfonephtaléine, d'eau distillée et de bien d'autres choses.

Ainsi était ouverte la barrière comme le démontrait la présence dans le liquide des agents thérapeutiques, administrés par voie veineuse ; et le système nerveux devait bénéficier de ces médicaments. Mais, comme nous le faisions remarquer tout à l'heure, cette déduction était purement gratuite.

Au surplus, aucun avantage clinique. Echec total de cette fallacieuse thérapeutique. Sauf, dans certaines méningites, bien entendu, lorsque le germe, développé dans le liquide même, était directement atteint par les sérums ou les antiseptiques.

Dangers de ces méthodes : il n'est pas indifférent d'altérer les méninges, de faire tomber les cellules qui les revêtent, d'annihiler, ne fût-ce que pour un temps, leur barrière protectrice, et, par contre-coup, de produire sans doute dans la leptoméninge des réactions plus ou moins violentes qui se répercutent aveuglément sur le cerveau.

Bien des désastres en résultaient : douleurs, rétention d'urine, paralysies, escarres dans les injections lombaires (presque toujours utilisées pour provoquer ces méningites, même si on prétend influencer des localisations cérébrales). Céphalées, déséquilibres sympathiques. Morts, aussi, pas exceptionnelles.

Beaucoup d'autres méthodes ont été proposées : « pompe » du liquide céphalo-rachidien, afin de forcer les gaines à se vider dans les réservoirs mis à sec, et de contraindre le sang, par ce drainage aspirateur, à céder au cerveau les substances qu'il charrie, injections veineuses de solution hyper- ou hypotoniques, etc... etc...

Certains furent plus audacieux, sinon moins malheureux.

Un auteur russe M. P. PASSEK, dans une expérience reprise plus tard par N. ZAND, découpait et arrachait un morceau

de la pie-mère d'un lapin. Si on lui injectait du bleu de trypan, on voyait, au niveau du « carré » découpé, se teinter superficiellement l'écorce dénudée. Voie ouverte aux médicaments, par conséquent. PASSEK trépana dès lors ses paralytiques, leur arracha la pie-mère ; et il leur injectait *in situ* du mercure colloïdal et de l'arsénobenzol dans les veines !

En opposition avec toutes ces tentatives, inutiles ou dangereuses, aveugles presque toujours, M. Ducosté a proposé une méthode simple, inoffensive, d'une logique inattaquable, qui permet de pénétrer dans le cerveau, de s'attaquer à la barrière centrale, la plus importante assurément, la seule sur laquelle il soit logiquement utile d'agir.

On ne saisit pas bien, en effet, quels avantages on peut escompter de l'altération de la barrière sang-liquide, contre laquelle exclusivement agissent les méningites aseptiques ; et quant à la barrière choroïdienne qu'ont détruite certains expérimentateurs par des injections intra-ventriculaires de salvarsan, « ce qui entraîne la destruction des plexus, le tarissement du liquide et serait donc un bon traitement de l'hydrocéphalie » (étonnante assertion !) il est préférable de n'y point toucher, car tous les malades, sans exception, qui ont été soumis à cette thérapeutique, sont morts avant même qu'elle fût terminée.

Les expériences que fit M. Ducosté sur la barrière centrale datent d'une vingtaine d'années.

Comme il l'a signalé incidemment, on identifiait dans le liquide, après ouverture de la barrière encéphalique, et dès les premiers moments de l'expérimentation, les médicaments injectés dans le sang ; mais, peu de temps après, 24 ou 36 heures, lorsqu'on procédait au second dosage, on ne retrouvait rien.

On en pouvait conclure que la barrière n'était levée que d'une façon toute transitoire, et que, dès lors, cette manœuvre ne présentait qu'un mince intérêt.

Aussi, ces sections cérébrales, pratiquées sur une quinzaine

de délirants divers et une dizaine de déments précoces (d'ailleurs sans résultat thérapeutique), reprises, dans un autre but, plusieurs années plus tard, par M. Egas Moniz avec le retentissement que l'on sait, furent-elles abandonnées.

On pouvait cependant supposer que persistait la brèche pratiquée dans la barrière, et penser que le mercure, le bismuth, l'arsenic, le fer, l'étain injectés, reconnaissables au début dans le liquide, subissaient rapidement dans le cerveau une transformation qui les rendait indécélables à l'analyse chimique, ou qu'ils se fixaient sur la substance cérébrale.

Car, pour être reconnus dans le liquide, il fallait bien qu'ils fussent d'abord passés par les centres, grâce à la levée de la barrière, puisque lorsque cette brèche n'existait pas, on ne les y trouvait jamais.

Ces premières investigations ne méritaient donc peut-être pas le dédain avec lequel on les rejeta : elles établissaient, tout au moins, que si on pratique une brèche dans le cerveau, le sang verse dans son tissu telle substance qu'on y a préalablement injectée et, selon toute probabilité, celles aussi que normalement il contient.

Conclusion, d'ailleurs attendue, puisque l'examen microscopique direct de la brèche démontre la section et la béance des capillaires.

Mais ce qui restait ignoré, c'est la destinée de ces médicaments, une fois livrés au cerveau.

Se fixent-ils sur les cellules ganglionnaires ? Et sous quelle forme ? Sont-ils bloqués par la glie ? Captés par les éléments du conjonctif ? Se comportent-ils comme ces colorants vitaux qui, injectés aux animaux après blessure cérébrale, sont phagocytés, pour les uns, par la microglie ; pour Roussy, LHERMITTE et OBERLING, par elle et aussi par l'oligodendroglie et l'astroglie ; pour les autres restent simplement sur place sans mettre en action aucune colloïdopexie cérébrale ? Ou plus simplement, le cerveau les refuse-t-il et les rejette-

t-il immédiatement dans le sang ou s'en débarrasse-t-il en les déversant dans les espaces arachnoïdiens ?

Pour résoudre ces diverses questions, nous ne pouvions pas faire appel à l'expérimentation animale, ici pleine d'aléas. L'expérimentation sur l'homme paraissait impraticable : cependant nous avons pu l'aborder grâce à l'injection intracérébrale d'antitoxines et d'anatoxines, pratique absolument inoffensive, exploitée, sans aucun mécompte, depuis des années sur des centaines de malades.

On comprend les avantages de cette méthode : outre cette innocuité sur laquelle on est forcé d'insister, elle assure des dosages biologiques précis, alors que ceux qui portent sur les métaux, les alcaloïdes et les corps composés sont assez souvent sujets à caution. Elle s'appuie sur une foule de données solides accumulées par les bactériologistes et les sérologistes, si bien que, malgré la nouveauté de cette démarche, elle bénéficie de routes toutes tracées, de repères et de jalons des plus précieux. Elle permet ainsi une économie de temps considérable : elle dispense d'expériences de contrôle.

Bien que nous nous soyons attachés depuis trois années déjà à cette expérimentation elle est loin d'être terminée tant elle est riche en réponses diverses qui s'enchaînent les unes aux autres.

Comme je l'ai déjà dit, c'est grâce au Professeur RAMON, que nous avons pu entreprendre ce travail. Non seulement il a accepté de procéder à de très nombreux dosages de sang et de liquide, dont la précision est assurée par les méthodes qu'il a inventées et qui, adoptées par les savants du monde entier, ont depuis longtemps fait leur preuve, mais encore il a bien voulu nous guider avec une inlassable bienveillance et suggérer à M. DUCOSTÉ — qui nous a dit maintes fois combien il était honoré de ces conseils — des expériences auxquelles je suis très fière, très touchée, d'avoir pu apporter ma modeste contribution, et qui ont donné, d'ores et déjà, des résultats très suggestifs.

Sans vouloir, ici, signaler ce que ces recherches apportent à la légitimité de la thérapeutique intracérébrale, je suis convaincue qu'elles élucideront bien des points restés encore obscurs, et permettront d'asseoir cette thérapeutique sur des bases de plus en plus solides.

Le temps va venir, je l'espère fermement, où elle sera appliquée, avec une sûreté sans cesse accrue, un profit de plus en plus évident à des malades atteints d'affections nerveuses et mentales autres que la paralysie générale.

En ce qui concerne celle-ci, et pour clore ce chapitre, nous ne sommes pas encore fixés sur l'intérêt chez les paralytiques de l'ouverture de la barrière, selon notre méthode.

On peut apprécier la facilité de son application, compter sur son innocuité, reconnaître sa supériorité sur les autres pratiques, mais il faut attendre les éclaircissements expérimentaux pour juger de la part qu'elle est peut-être en droit de revendiquer dans la guérison des paralytiques.

Logiquement, puisque la barrière est normalement ouverte chez ces malades, et que, par ses fissures, on peut estimer que s'écoulent dans le cerveau les toxines qui circulent dans le sang, il ne semble pas qu'il soit utile d'ouvrir artificiellement une nouvelle brèche.

Il faudrait sans doute, avant de procéder à cette opération, que le paludisme ait désintoxiqué l'organisme et peut-être favorisé la production d'anticorps tréponémicides.

Mais, en médecine, la logique est souvent basée sur des prémisses incertaines et il est plus profitable aux malades, parfois, qu'on essaie sur eux des thérapeutiques, d'ailleurs sans danger, comme Claude BERNARD recommandait de tenter des expériences physiologiques : « pour voir ».

CHAPITRE III

PATHOGÉNIE DE LA PARALYSIE GÉNÉRALE

J'ai recherché, dans les pages précédentes, par quels moyens pouvait agir la thérapeutique intracérébrale dans la P. G.

Je crois avoir résisté à la tentation de me laisser aller aux hypothèses : rien de ce que j'ai avancé qui ne m'ait été dicté par l'expérimentation et l'observation des faits.

Je me suis toujours placée — chose difficile — en face de leurs réponses comme si c'était à un autre qu'elles étaient adressées.

Le mode d'action de la thérapeutique intracérébrale me paraît être, pour une part, tel que mes recherches le suggèrent ; mais je ne me dissimule pas qu'il a des chances aussi de se rattacher à des réactions toutes différentes et totalement inconnues.

Nous ne pouvons orienter nos expériences, interpréter leurs données, qu'en nous appuyant sur les connaissances actuellement acquises ; or, la plupart des phénomènes biologiques sont encore enveloppés d'une brume épaisse. Avant l'ère pastorienne, on commentait les faits cliniques d'une façon qui nous paraît ridicule et dont les meilleurs esprits se satisfaisaient cependant : ceux qui viendront après nous n'auront aucune peine à relever nos erreurs. Si encore, nous avions quelque clarté sur la pathogénie de la P. G. nous pourrions assurer notre marche. Mais rien.

Le médiocre à peu près : « Syphilisation et civilisation » a été pendant longtemps tout ce que nous possédions.

Puis « l'origine méningée de la méningo-encéphalite diffuse », théorie que rien n'appuyait.

Ford ROBERTSON, il y a quelque 40 ans, avant que No-

GUCHI n'ait découvert le tréponème dans le cerveau, attribuait la P. G. au *Bacillus paralyticans*, ou diphtéroïde ; il vivait dans le cavum et la syphilis « en permettant à la lymphe nasale de refluer », lui ouvrait la porte des centres. ROBERTSON retrouvait son bacille dans le liquide céphalo-rachidien, le cultivait, préparait un antisérum qui « bien qu'insuffisamment actif », donnait d'appréciables résultats.

Cette thèse, avec quelques variantes, renaît périodiquement : puisque peu de syphilitiques aboutissent à la paralysie il faut bien pour la réaliser quelque autre chose que le tréponème. Pour les uns, un ultra-virus, ou des infections répétées, ou des intoxications, l'alcoolique notamment ; pour les autres, la prédisposition héréditaire, le surmenage, les traumatismes renouvelés, moraux ou physiques... (1)

La notion d'un virus syphilitique neurotrope est venue ensuite. Elle fut basée sur des constatations cliniques, assez suspectes : paralysies conjugales, contaminations à la même source donnant, toutes, des parasymphilis (que contredisaient, d'ailleurs, d'autres anecdotes plus nombreuses). Elle s'appuyait encore sur l'expérimentation animale, alors que le *Spirochaeta cuniculi* était inconnu, et enfin sur la virulence très atténuée, maintes fois constatée, des tréponèmes des paralytiques. Cette particularité, où l'on voyait la preuve d'une race spéciale, bénigne pour tout autre tissu que le nerveux, s'explique beaucoup plus simplement par la perte de vitalité des parasites, soumis, dans un milieu à peu près clos, à leurs propres toxines, processus invoqué tout d'abord par PASTEUR pour le germe rabique et dont les cultures démontrent chaque jour la réalité.

DUJARDIN, dans de très suggestives études, oppose la syphilis à la métasyphilis, en disant que l'une est allergique et

(1) S'il est exact qu'un état anormal du S. R. E. est à la base de la P. G. cet état, probablement congénital, doit se refléter dans les diverses parties du corps, que modèle le conjonctif. Et, en effet, ROGUES de FURSAC (*Les stigmates physiques de dégénérescence chez les P. G. Thèse de Paris 1899*) a décrit, chez ces malades, un grand nombre de tels stigmates.

l'autre anallergique. Constatation exacte, mais qui ne va aucunement au fond des choses, qui traduit simplement, en termes scientifiques, la vieille notion de l'apparente bénignité des infections qui évolueront vers la P. G. ou le tabes.

Des Allemands, MARGULIES, NONNE, etc., soutiennent qu'il n'y a pas de différence essentielle entre syphilis nerveuse et paralysie générale : elles sont reliées l'une à l'autre par une chaîne ininterrompue de lésions de plus en plus graves : « La P. G. est une syphilis maligne. » Ni l'anatomie pathologique, ni la cytologie, ni l'évolution ne sont habilitées à les séparer.

Cette thèse se prévaut de la constatation, inhabituelle, sinon douteuse, de lésions syphilitiques dans le cerveau des paralytiques, et inversement, chez les syphilitiques, de quelques manifestations propres à la maladie de BAYLE. M. Paul GUIRAUD s'en est fait, en France, le défenseur autorisé. Mais il n'est pas de bonne méthode de tirer des conclusions générales de quelques rencontres fortuites ou de quelques anomalies exceptionnelles.

Tout distingue la syphilis nerveuse de la métasyphilis : l'une est une maladie du mésoderme, l'autre de l'ectoderme ; dans l'une le parasite s'interdit le parenchyme nerveux, dans l'autre il y pénètre, s'y installe, y demeure. L'évolution, la thérapeutique, le pronostic séparent avec force ces deux manifestations tréponémiques. Et, d'ailleurs, quoi qu'on en dise, l'histopathologie elle-même.

Autre théorie : ce sont les nouvelles méthodes de traitement qui font la P. G. : l'arsenic ne laisse pas aux anticorps le temps de se développer ; en chassant le tréponème de la peau il le contraint à se réfugier dans le système nerveux. Comme argument, des statistiques que d'autres réfutent aussitôt, bien entendu.

HAUPTMANN a édifié une théorie de la métasyphilis qui jouit, dans son pays, de beaucoup de faveur.

La P. G. évolue selon un double processus : dégénératif ou destructif, et toxique.

Il y a certainement quelque vérité dans cette thèse. HAUPTMANN fait cependant, à notre sens, part trop belle au processus destructif : nous penchons à considérer — comme nous le dirons tout à l'heure — la P. G. comme une affection purement toxique. D'autre part, l'Allemand fait jouer un rôle essentiel (dans la pathogénie du tabes aussi) à la toxicité du liquide céphalo-rachidien : ses expériences cependant sont bien peu démonstratives.

J'ai injecté moi-même des doses « énormes » de liquide de paralytiques à des lapins, sans aucun dommage ; et ces mêmes injections à l'homme restent indifférentes.

Ainsi, de ces diverses théories (il y en a d'autres, qu'il n'est pas besoin de relever) nous ne pouvons rien recueillir d'utile (1).

(1) Les travaux remarquables de M. DUJARDIN méritaient mieux que la courte note que nous pouvons y consacrer.

De même les recherches expérimentales de M. LEVADITI, poursuivies depuis un tiers de siècle, avec l'aide de très nombreux et distingués collaborateurs. L'intérêt biologique de cet énorme effort est exceptionnel. Cependant, malgré un certain nombre d'accidents de laboratoire et le dévouement de quelques bénévoles qui ont accepté de se laisser inoculer la *Souche Truffi*, virus syphilitique qui paraît atténué par passages ininterrompus sur lapins depuis 31 ans, ces recherches ne mettent guère en œuvre que l'expérimentation animale : elle ne semble pas pouvoir donner la clef du problème de la parasymphilis.

Dans un article du *Bruxelles médical* (19 novembre 1933) et en conclusion d'une série de mémoires parus dans les *Annales de l'Institut Pasteur* (1936) M. LEVADITI a résumé ses conceptions sur l'étiologie et le mécanisme pathogénique de la parasymphilis. « Le tissu nerveux oppose une résistance invincible à la pullulation *in situ* du *Treponema pallidum*... Le germe ne peut végéter dans le névraxe qu'à l'état infravisible, à condition, semble-t-il, qu'il ait accompli son cycle évolutif ailleurs... A force d'y vivre, ses affinités neurotropes se développent au détriment de ses attirances dermatotropes... Puis, pour des raisons encore mal précisées, la réactivité névraque subit des modifications anallergiques... Il est probable que la culture du virus dans le névraxe comporte des phases alternantes, tantôt infravisibles, tantôt spirochéliennes, ce qui explique les variations quantitatives et la répartition irrégulière des tréponèmes dans le cortex des paralytiques généraux. »

Notre modeste conception de la pathogénie de la Parasymphilis est, on le voit, bien loin de ces brillantes hypothèses. Nous avons encore, dans la première rédaction de notre travail, réservé une grande place aux travaux d'un autre expérimentateur des plus distingué, M. BESSEMAN, de Gand. Ses recherches

Peut-être serait-on autorisé à essayer de déduire une pathogénie possible de la P. G., en rejetant tout ce qui n'est pas démontrable, en ne faisant état que du petit nombre de notions indiquées comme probables par l'anatomie, l'expérimentation et la clinique.

Très brièvement nous tenterons de dresser cet inventaire :

1^o Nos examens histologiques, notamment ceux de trois préparalytiques, paraissent démontrer que les lésions parenchymateuses sont les premières en date, qu'elles portent surtout sur la glie et notamment la microglie. On peut penser — bien que la démonstration directe n'en soit pas encore faite — mais des examens histologiques et des déductions simples le suggèrent fortement — que les altérations des microgliocytes sont antérieures à la contamination syphilitique, et que chez certains sujets il existe une maladie spéciale, peut-être congénitale, de la microglie, qui n'attend que le tréponème pour construire la paralysie générale.

Il y a un parallélisme évident entre la carence de la microglie, représentant le système phagocytaire cérébral, et celle du S. R. E. que démontre l'absence des réactions cutanées chez les syphilitiques devenus plus tard paralytiques.

Seraient donc voués à la P. G. les syphilitiques dont le conjonctif d'une part, et de l'autre son homologue cérébral seraient défaillants — pour des raisons, d'ailleurs, jusqu'ici inconnues.

On n'a jamais pu établir, avec précision, le nombre de syphilitiques qui deviennent paralytiques : les uns disent 5 % ; les autres 10. WAGNER VON JAUREGG, qui a repris cette étude, reconnaît qu'aucune solution n'est possible.

Retenons qu'il est certain (autant qu'il existe de certitude en un tel sujet) que la P. G. débute par un processus cérébral (et non méningitique), que les lésions frappent tout d'abord

n'aboutissent pas à des conclusions identiques aux précédentes. M. BESSEMANS, par exemple, n'admet pas la réalité de la forme infra-visible du Tréponème, ou tout au moins lui refuse l'importance sur laquelle insiste M. LEVADITI.

surtout la mésoglie, alors que les altérations des cellules nobles sont encore peu marquées, et les vasculaires absentes. Admettons la probabilité d'un état maladif de la microglie, peut-être congénital, peut-être acquis, allant de pair avec un état anormal du S. R. E., une « maladie conjunctivo-microgliale ».

2^o Cette maladie, l'histologie, la clinique, les biopsies montrent qu'elle se traduit, pour la microglie comme pour le conjonctif, par l'absence des réactions défensives propres à l'un et à l'autre, notamment en face de la syphilis. Le paludisme est l'infection qui excite le plus fortement le S. R. E., mais il ne parvient pas à tirer la microglie de son inertie.

3^o La biopsie cérébrale d'un syphilitique à la seconde période a fait voir que les tréponèmes envahissent les centres dès cette époque.

Nous avons, en 1934, au moment où nous fîmes cette constatation, admis que cette invasion était un fait constant.

Aujourd'hui, après réflexion, je ne me crois plus autorisée à cette généralisation : un cas unique ne prouve rien ; notre malade était atteint de psychose intermittente, affection où la barrière (hémoliquidienne), a été trouvée ouverte dans la majorité des cas.

Nous savons avec certitude que le spirochète de SCHAUDINN vit dans le cerveau des paralytiques. Nous savons aussi, grâce à notre cas, qu'il peut envahir les centres dès la période secondaire ; mais nous ignorons s'il en est ainsi chez tous les syphilitiques.

Un fait reste : le tréponème peut pénétrer à l'intérieur du système nerveux, de très bonne heure : il n'y a dès lors aucune difficulté à concevoir qu'il est détruit par la microglie, lorsque celle-ci est saine ; et qu'au contraire il peut pulluler à l'aise lorsqu'elle est défaillante.

4^o Nos examens de paralytiques injectés pendant la vie avec le bleu de trypan ont montré que la barrière centrale

du système nerveux (sang-parenchyme) était largement ouverte. L'École de Vienne professait que sa malariathérapie agissait précisément en ouvrant cette barrière, solidement fermée chez les paralytiques. Cependant, la plupart des auteurs ont déduit le contraire de leurs expériences.

J'ai, je crois, démontré que chez les paralytiques la barrière hémoliquidienne est ouverte (bien que je n'aie pu savoir en quel endroit) et que la barrière hémoparenchymateuse qu'on n'avait pour ainsi dire pas explorée encore, se laisse, elle aussi, forcer, et j'ai pu indiquer avec précision en quels points.

Objection : le bleu de trypan altère la barrière ; l'ouverture est son fait et non celui de la maladie : de multiples expériences ont montré que les solutions colloïdales de colorants ne troublent, en aucune façon, chez les animaux, le fonctionnement normal de la barrière.

Pour le même motif, on n'accordera aucune autorité à l'opinion d'HAUPTMANN et GARTNER ; le bleu amène l'alcalose qui détruit la continuité de la barrière.

On pourrait donc admettre que, par cette ouverture, certaine chez les paralytiques, entre dans les centres nerveux tout ce que transporte le sang. Mais nous avons vu que la tunique des vaisseaux n'est pas rompue ; le passage du bleu se fait par imbibition ; l'endothélium est dès lors encore capable, peut-être, d'arrêter telle ou telle substance.

5° Les espaces périvasculaires, lorsqu'ils sont encombrés, ce qui est la règle dans les paralysies en évolution, contiennent des lymphocytes et des plasmocytes sans doute, mais aussi toute sorte d'autres éléments, issus de la désintégration du tissu nerveux.

Beaucoup d'entre eux, obéissant à une loi physico-chimique bien connue, prennent la forme ronde et sont assez difficiles à distinguer des autres. D'autre part, dans leur translation vers les gaines, ces « déchets » pressés contre leurs

parois donnent souvent l'impression d'une « infiltration péri-vasculaire » intense qu'on attribue à une exagération de phénomènes inflammatoires.

Cependant la paroi des vaisseaux ne présente qu'un minimum de réaction. Il apparaît donc que l'inflammation dans la P. G., maladie afébrile d'ailleurs, est beaucoup moins marquée qu'on ne le dit.

Il en est de même de la leptoméninge : les gaines y déversent tous les déchets du métabolisme cérébral : elle se sclérose sans doute, mais n'offre qu'exceptionnellement les apparences d'un processus réellement inflammatoire.

Cette sclérose — comme le montre l'examen direct à diverses phases de la P. G. — est secondaire aux lésions parenchymateuses et due à l'irritation lente et continue provoquée au niveau de la méninge par les toxines évacuées du cerveau.

A son tour, d'ailleurs, la « leptoméningite » se répercute sur les parties superficielles de l'écorce : la sclérose de la limitante externe lui est due en grande partie : on la trouve généralement en rapport étroit avec l'étendue de la leptoméninge altérée.

L'examen des moelles de paralytiques, sujets de choix qui permettent d'étudier le tabes à tous ses stades, et même le prétabes, schématise et confirme toutes ces notions.

Au cours de la longue évolution silencieuse de la P. G. il arrive un moment, saisi sur les coupes histologiques, où les gaines ne se vident plus, où un tissu de sclérose (névroglique et non conjonctif) les obstrue : l'épuration du cerveau ne peut plus être réalisé.

6° La virulence des tréponèmes des paralytiques est très faible, sinon nulle. Le fait a été contrôlé par un très grand nombre d'expérimentateurs : les inoculations au lapin de parcelles cérébrales riches en parasites, et retirées sur le vivant par ponction, les inoculations de liquide céphalo-rachidien sont toujours demeurées stériles.

7^o Les lésions parenchymateuses et aussi vasculaires des paralytiques généraux ont toutes les apparences de lésions toxiques, et non de lésions inflammatoires.

A. FOURNIER avait déjà dit : « La métasyphilis est une intoxication. »

« L'étude des intoxications, dit LETULLE, montre que certains poisons peuvent, à l'instar des microbes pathogènes, réaliser tous les types inflammatoires, sans excepter le foyer nodulaire. »

L. MARCHAND, à qui cette citation est empruntée, et dont on connaît les remarquables études sur les « Encéphalites psychiques » insiste avec beaucoup de force et de justesse sur cette notion. La majorité des lésions produites par les agents microbiens sont dues aux toxines qu'ils excrètent ou que leur destruction libère.

Dans la P. G. l'infiltration des gaines elle-même est bien plutôt l'effet d'une toxinose (si l'on veut me permettre ce terme) que d'une inflammation ; et ne voit-on pas ce qu'a d'abusif de considérer l'hypertrophie de la névroglie comme un phénomène inflammatoire alors qu'elle s'explique infiniment mieux par l'action irritante et continue des toxines ? (Au surplus, l'hyperplasie névrogliques relève peut-être de tout autre cause.) Del Rio HORTEGA nie que la microglie soit sensible aux intoxications ; il invoque les expériences d'ALPERS. PENFIELD et CONE sont du même avis. MARKOWITZ et ALPERS intoxiquent des lapins avec de l'huile phosphorée ; ils observent des altérations régressives « qui pourraient, disent-ils, être aussi en partie un processus de réparation » (?)

Cependant une foule d'autres expérimentateurs ont décrit, dans les cerveaux d'animaux intoxiqués par diverses substances, des lésions, notamment microgliales, tellement semblables à celles des paralytiques, qu'on ne peut véritablement pas leur refuser créance. Ainsi VILLAVERDE, avec les sels de plomb ; BOLSI et VIZIOLI qui utilisèrent le plomb

également, et le mercure, Gozzano qui rapproche les lésions provoquées par les poisons métalliques de celles qu'on observe dans l'intoxication par l'insuline, Curti, Garofeanu, Orstein.

« Les faits pathologiques, dit Gazzano, se superposent exactement aux faits expérimentaux ; donc « sans crainte d'erreur » on peut parler « d'autolyse des cellules microgliales », et Villaverde, invoquant ce que nous avons appelé « le sommeil » de la microglie, parle « des éléments désorganisés du parenchyme nerveux qui demeurent *in situ* sans que leurs restes disparaissent ». Exactement comme nous l'avons vu pour la P. G. non traitée.

Un argument, assez fort, en faveur de la nature toxique des lésions paralytiques peut être tiré du fait que les tréponèmes ne pénètrent jamais dans les cellules cérébrales : ils ne peuvent donc les détruire que par leurs toxines — à moins de leur concéder une forme infra-visible qui, selon les propriétés des ultra-virus, aurait le pouvoir de pénétrer dans le parenchyme cellulaire ; mais c'est là une hypothèse, encore sans appui.

Un savant japonais, M. Gortirô Sudô a écrit une phrase qui confirme si nettement notre conception de la P. G. que je ne puis résister au plaisir de la reproduire : « Le processus paralytique, dit M. Sudô, débute par la dégénération du parenchyme sous l'action de toxines ou d'autres poisons métaboliques dus à la présence des spirochètes dans le cerveau. »

A côté de ces 7 petits chapitres qui imposent des déductions dont on voudra bien, je l'espère, convenir qu'elles découlent des réalités histologiques et expérimentales, la clinique offre, elle aussi, quelques notions solides.

8° L'évolution de la P. G. est longue : 8, 10 ans et davantage. Les examens de cerveaux à la période préparalytique sont rares, ceux d'anciens syphilitiques sont inutilisables car la désintégration cérébrale qui prépare la P. G. ne se

produit que chez un petit nombre d'entre eux ; mais les moelles des paralytiques montrent toute une gamme de lésions qui permettent d'affirmer que le processus est lent, progressif, commence peut-être dès les premiers mois de la contamination.

9^o La « démence simple » sans délire, sans confusion, n'est pas absolument une rareté : il est évident que lorsqu'on en pose le diagnostic elle existe déjà depuis plus ou moins de temps.

Généralement la P. G. se révèle par un syndrome confusionnel ou délirant. A partir du moment où elle éclate à tous les yeux, sa marche, jusqu'alors très lente, se précipite, foudroyante parfois, et la mort survient en un an, rarement plus de deux ans.

10^o Cette mort est le fait d'ictus apoplectiformes ou épileptiformes, ou bien d'une cachexie à évolution rapide, au milieu des signes les plus nets d'une atteinte des noyaux centraux péri-ventriculaires.

11^o La P. G. n'est pas seulement une maladie du cerveau. Tout l'organisme est atteint. Les vaisseaux, les parenchymes présentent des lésions toujours très marquées. KLIPPEL, excellent clinicien et micrographe des plus averti, a décrit toutes ces lésions, sur le caractère toxique desquelles il insistait, dans des publications déjà anciennes, antérieures à la découverte du spirochète, mais qui gardent toute leur valeur.

G. CATOLA a repris, avec beaucoup d'application, cette étude : les lésions vasculaires, périvasculaires et parenchymateuses des viscères des paralytiques sont générales, dit-il, et comparables à celles qu'on observe dans les centres nerveux.

Si maintenant, nous reprenions l'étude des modifications réalisées dans le cerveau des paralytiques, par la thérapeutique intracérébrale, nous comprendrions certainement mieux son action. Pour éviter des redites nous laisserons au

lecteur le soin de tirer lui-même les conclusions. D'autre part, en rapprochant, et en les soutenant les unes par les autres, les constatations consignées dans les paragraphes ci-dessus, nous pourrions proposer une explication pathogénique de la P. G. qui, nous le savons, ne sera pas absolument exacte, mais qui, strictement basée sur des observations cliniques ou expérimentales, sera peut-être plus facilement acceptée que celles de nos prédécesseurs.

C'est encore pour ne pas nous répéter que nous la résumerons dans nos Conclusions.

CONCLUSIONS

I

1. La P. G. se développe chez des syphilitiques dont le système réticulo-endothélial d'une part, et la microglie de l'autre, ne répondent pas à l'envahissement tréponémique par leurs réactions défensives habituelles.

Il existerait chez les sujets susceptibles de devenir paralytiques généraux un état anormal des éléments du tissu conjonctif et de la microglie, « maladie conjonctivo-microgliale », congénitale, ou acquise sous des influences encore indéterminées.

Sa réalité s'appuie actuellement sur les constatations suivantes :

a) Carence du S. R. E. dans les syphilis qui évoluent vers la P. G.

b) Lésions particulières de la microglie chez les paralytiques.

c) Précocité de ces lésions constatables chez les préparalytiques.

d) Même précocité de lésions semblables dans la moelle des paralytiques (prétabes).

e) Absence de ces lésions chez les aliénés non paralytiques.

f) Même absence chez les syphilitiques non paralytiques, contaminés depuis longtemps.

g) Impossibilité de redonner par le paludisme l'activité phagocytaire à la microglie.

2. Dès la période secondaire, le tréponème peut envahir

les centres nerveux ; grâce à la carence de la microglie, il s'y maintient et s'y reproduit pendant des années.

3. La barrière « centrale » du système nerveux est largement ouverte chez les paralytiques généraux.

4. Les lésions sont d'abord parenchymateuses et non méningées : la mésoglie est atteinte la première, en même temps, peut-être la névroglie ; puis les cellules ganglionnaires, enfin les vaisseaux.

5. Toutes ces lésions ont des caractères toxiques et non inflammatoires.

6. La virulence des tréponèmes du cerveau des paralytiques est très atténuée.

7. Les espaces péri-vasculaires sont occupés par des lymphocytes et des plasmocytes, mais surtout par les produits de la désintégration cérébrale. Les phénomènes inflammatoires y sont généralement très peu marqués.

8. Le processus toxique ne frappe pas seulement le névraxe des paralytiques : des lésions vasculaires et parenchymateuses s'observent dans tout l'organisme.

9. Peu de temps après la contamination syphilitique, le tréponème se répand dans tout l'organisme. La défense conjonctive, paresseuse ou absente, ne permet qu'une médiocre élaboration d'anti-corps.

Le parasite envahit bientôt le cerveau ; déficiente, comme le S. R. E., la microglie — fonctionnellement son homologue cérébral — ne s'oppose pas à la pullulation tréponémique.

Le spirochète ne pénètre pas dans les cellules, mais il les attaque et les détruit par les toxines qu'il sécrète : sont d'abord frappés, les éléments déjà malades, peut-être congénitalement : mésoglie, névroglie ; puis les cellules nobles.

Évacués lentement par les gaines, les toxines et les produits des désintégrations cellulaires irritent les vaisseaux et finalement la leptoméninge à laquelle ils aboutissent.

Les poisons élaborés par les cellules détruites et lysées contribuent à l'intoxication.

D'autre part, à travers la barrière largement ouverte, les toxines tréponémiques sécrétées en dehors du cerveau et celles qui proviennent des viscères altérés se déversent dans les centres : l'intoxication du tissu nerveux devient de plus en plus profonde.

La P. G. n'est donc pas « une méningo-encéphalite diffuse ». C'est une intoxication, une « toxinose syphilitique » due, au début, aux seules toxines tréponémiques, et bientôt aggravée par les poisons élaborés dans les centres et en dehors d'eux.

La pathogénie de la parasymphilis nerveuse se résume donc en deux termes :

Le tréponème ;

Un état anormal de la microglie qui laisse au parasite la possibilité de se développer dans le névraxe.

Tandis que la virulence du parasite s'atténue sous l'effet de ses propres toxines, la maladie évolue silencieusement, en détruisant progressivement les éléments nerveux.

Tant que les gaines restent perméables, et qu'un certain équilibre se maintient entre la production et l'évacuation des toxines, la déficience intellectuelle, la démence, due à la destruction et à la souffrance des cellules, passe la plupart du temps inaperçue. Mais si la sclérose névroglie ferme un grand nombre de gaines, ou qu'à leur débouché sur la pie-mère elles s'obstruent, l'intoxication cérébrale s'amplifie, et éclatent les délires et les syndromes confusionnels : c'est le début apparent de la maladie. Elle précipite sa course : jusqu'alors lente et silencieuse, elle devient rapide, foudroyante parfois ; et la mort — si le traitement ne s'y oppose pas — termine le drame en un an, deux au maximum.

Cette conception de la P. G. explique d'une façon assez satisfaisante l'échec de la chimiothérapie : les agents utilisés (As. Bi. Hg.) s'ils atteignent l'intimité des centres, ne peuvent enrayer le processus toxique : ils ajoutent simplement une intoxication médicamenteuse à l'intoxication spirochétienne.

II

La thérapeutique intra-cérébrale, méthode due à M. DUCOSTÉ, et éprouvée dans son service depuis 1927, consiste essentiellement à injecter les médicaments, au sens le plus large du mot, dans les lobes frontaux, à travers une brèche crânienne pratiquée au trépan.

Le traitement de la P. G. par cette méthode (objet restreint du présent travail) utilise l'injection dans le cerveau d'un mélange (3 à 5 cc.) de sang paludéen et d'antitoxine tétanique.

Cette pratique est d'une innocuité absolue : elle a été appliquée, sans accident, à près de 600 paralytiques généraux (avril 1939).

Elle permet d'obtenir, en 2 à 3 mois, 80 % de guérisons ou de récupérations sociales.

Les rechutes sont exceptionnelles.

La chimiothérapie, consécutive au traitement, ne paraît pas utile.

Les réactions humorales, si elles n'ont pas été entièrement négativées dans les deux ou trois mois qui suivent l'intervention, ont une tendance spontanée à revenir à la normale.

Voir p. 4 les conclusions des thèses de COULLUDON et CHAVASTELON.

III

1. — *L'antitoxinothérapie cérébrale* (1932) consiste dans l'injection intracérébrale d'antitoxine tétanique.

A l'encontre de l'opinion classique, elle n'entraîne aucune réaction fâcheuse.

La dose habituelle varie de 2.000 à 10.000 unités.

Nous avons injecté, sans incident, jusqu'à 50.000 unités en une seule fois : ces doses fortes ont une action immédiate,

et des plus heureuse, sur les syndromes confusionnels de la paralysie générale.

2. — *L'hémothérapie cérébrale* utilise en injections intracérébrales le sang du sujet lui-même ou un sang étranger.

L'autohémothérapie cérébrale (1929) a d'abord été appliquée aux paralytiques généraux et aux cachectiques : elle possède sur ces malades menacés d'une mort imminente une action sthénique des plus marquée et assure la survie d'un grand nombre d'entre eux.

Son extension à diverses maladies mentales présente un grand intérêt : les professeurs MARIOTTI et SCIUTI ont guéri par cette méthode un dément précoce paranoïde dont la maladie durait depuis 5 ans.

L'hétérohémothérapie cérébrale (1934) a donné des résultats intéressants chez divers aliénés ; ils seront publiés ultérieurement. C'est une méthode riche en promesses.

IV

1. — Il résulte des biopsies cérébrales pratiquées à diverses époques du traitement que la thérapeutique intracérébrale développe dans le cerveau des paralytiques généraux une intense activité, une reviviscence de tous les éléments de la glie, et, par conséquent, un accroissement des forces défensives des centres.

Les microglyocytes, encore sains, entrent en effervescence, et ceux qui, congénitalement, ou sous l'influence des toxines tréponémiques étaient en sommeil, se réveillent et recouvrent leur vitalité.

Cette action se manifeste non seulement aux environs immédiats de l'injection, mais aussi beaucoup plus loin et peut-être dans toutes les parties du cerveau.

2. — L'existence d'un virus filtrant malarique n'est pas absolument démontrée, et le « paludisme cérébral » s'opposant au « paludisme périphérique » demeure une hypothèse.

Cependant certains faits cliniques portent à croire qu'il n'y a pas lieu de rejeter, avant de nouveaux contrôles, la possibilité pour l'hématozoaire, d'évoluer dans le cerveau, sous une forme différente de celles que nous connaissons.

3. — La pénétration d'un trocart dans la substance blanche, l'injection qu'on y pousse, ouvrent les capillaires, coupent les fibres, déchirent les gaines péri-vasculaires, et mettent ainsi les centres en communication directe avec le sang. Cette ouverture de la barrière hémoparenchymateuse n'est sans doute pas indifférente ; des études en cours s'efforcent d'en préciser les conséquences.

Il n'est pas douteux, d'autre part, que le processus paralytique ouvre lui-même la barrière.

La malariathérapie, méthode de W. von JAUREGG, consiste dans l'injection sous-cutanée ou intra-veineuse, de sang infesté de *Plasmodium vivax*.

Le paludisme, ainsi provoqué, a une action évidente sur le S. R. E. ; cette action se traduit par la destruction probable de tréponèmes vivant en dehors du cerveau, par la désintoxication de l'organisme, peut-être encore par la neutralisation de toxines qui, jusqu'alors, se déversaient en partie dans le névraxe.

Dans la thérapeutique intra-cérébrale de la P. G. le développement du paludisme, fébrile ou non, n'est donc pas indifférent et contribue certainement au résultat final.

Le paludisme améliore l'état général des paralytiques. Il peut, par contre-coup, exercer une action bienfaisante sur leur état mental. C'est, semble-t-il, à quoi se résume la malariathérapie.

Le paludisme, inoculé dans le sang, n'amène aucune modification, histologique ou autre, dans les centres nerveux.

Les constatations primitives de l'École de Vienne (modifications histologiques dans le sens d'une aggravation du processus inflammatoire, transformation des lésions parasymphilitiques en syphilitiques tertiaires, reconstitution de

l'architectonique cérébrale, destruction massive de tréponèmes) ont été infirmées par presque tous les histopathologistes et elles paraissent avoir été abandonnées par leurs premiers défenseurs eux-mêmes.

Nos biopsies cérébrales, à divers moments du paludisme inoculé selon la méthode de W. von JAUREGG, ont démontré, d'une façon définitive, que la malariathérapie ne touche aucunement le cerveau.

Les résultats thérapeutiques de la méthode de W. von JAUREGG sont actuellement beaucoup moins brillants qu'au début : les guérisons sont rares, de qualité médiocre, précaires. La mortalité est considérable. Les paralytiques qui bénéficient d'une rémission sont assujettis pendant des années, et peut-être toute leur vie, à une chimiothérapie plus ou moins active, et pénible.

La méthode allemande, où l'infection palustre constitue, à elle seule, tout le traitement, s'oppose donc à la méthode française (thérapeutique intracérébrale de DUCOSTÉ) pour laquelle le paludisme n'est qu'un élément secondaire.

Les deux méthodes s'opposent aussi par leurs résultats.

Par la méthode française les guérisons sont nombreuses, la plupart du temps excellentes ou parfaites ; les rechutes sont extrêmement rares (si mêmes elles existent) ; la mortalité est infime.

Presqu'aucun des paralytiques ainsi traités n'est assujetti, après guérison, à la chimiothérapie.

Vu : *Le Doyen*,
TIFFENEAU

Vu : *Le Président de la Thèse*,
LOEPER

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

Je ne donne de références dans cette courte bibliographie que sur les auteurs cités dans le texte.

Les publications ayant quelque rapport avec les divers chapitres de ce mémoire sont innombrables, et s'il fallait signaler toutes celles qui me furent utiles, plusieurs volumes n'y suffiraient pas.

J'ai beaucoup profité, au cours de mes recherches, des admirables études de l'École espagnole, consignées, pour la plupart, dans les trente volumes des *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones biológicas de la Universidad de Madrid*.

Je dois autant, à l'École de Pavie dont l'heureuse activité, sous la savante direction du Professeur O. Rossi, a tant contribué aux progrès de l'histopathologie nerveuse.

La Rivista sperimentale di freniatria, la *Rivista di patologia nervosa e mentale* sont riches en travaux du plus haut intérêt.

De même les *Annales de l'Institut Pasteur*, les *Comptes rendus de la Société de Biologie*, les *Annales d'anatomie pathologique*.

- 1) DUCOSTÉ (M.). — L'impaludation cérébrale (*Acad. de Médecine*, 12 avril 1932. *Bulletin*, t. CVII, n° 14).
- Mode d'action de la Thérapeutique intracérébrale de la P. G. (*Soc. de Pathol. exotique*, 14 juin 1933. *Bulletin*, t. XXVI, n° 6).
- « Droit de guérir » et thérapeutique intracérébrale. Soc. de Méd. lég. de France (*Ann. de Médec. légale*, t. XIV, n° 1).
- Cerebral impaludation *Arch. of neurol. and Psych.*, 1938, p. 707).
- ORTICONI (A.) et DUCOSTÉ (M.). — L'impaludation intracérébrale dans le traitement de la P. G. (*Soc. de médec. de Nice*, mars 1933. *Bulletin*, t. LIV, n° 3).
- 2) CHAVASTELON (A.). — Thérapeutique intracérébrale de la P. G. L'impaludation cérébrale. Technique. Résultats (*Thèse*, Paris, 1936).
- COULLODON (J.). — Contribution à l'étude du traitement de la P. G. L'impaludation cérébrale (*Thèse*, Paris, 1932).
- FERDIÈRE (G.). — Thérapeutique intracérébrale de la P. G. Présentation de malades (*Soc. de Pathol. exotique*, 14 juin 1933. *Bulletin*, t. XXVI, n° 6).
- LELEMAN-ROTKIEL (Cécile). — Contribution à l'étude du traitement de la syphilis du système nerveux par la méthode de Vernes. — Traitement de la P. G. par l'impaludation intracranienne (*Thèse de Bâle*, 1937. Vigot, éd. Paris, 1937).
- 3) ANSALDI (I.-B.). — Paludismo intracerebral (*Boletin del Instituto Psiquiatrico Rosario* (R.A), 1936, p. 29).
- Parálisis general y hemorragia meníngea hematoma intraaracnóides. (*Boletin del Instituto Psiquiatrico-Rosario*. (R. A.) 1937, p. 170).
- Tratamiento endocerebral de las manifestaciones tóxicas de la sífilis encefalítica por la antitoxina tetánica (*Boletin del Instituto Psiquiatrico-Rosario* (R. A.) 1938, p. 51).
- El tratamiento quirúrgico en algunas enfermedades mentales (*Boletin del Instituto Psiquiatrico-Rosario* (R. A.) 1938, p. 83).
- BOIVIN, MESROBEANU (J. et L.). — In *C. R. Soc. Biol., passim.*, 1933 et 1934.
- GUILLAIN (G.). — La fixation des poisons sur le système nerveux (in *Etudes neurol.*, Masson édit., Paris, 1922, p. 3-38).
- MARIOTTI (E.) SCIUTI (M.). — La terapia intracerebrale nelle malattie mentali. (Contributo alla neurochirurgia delle psicosi — con presentazione di infermi.) Comunicazione al XXI^o Congresso della società Italiana di Psichiatria (*Rivista Sperimentale di Freniatria*, 1937, XV, p. 870.).
- La guarigione di un caso di schizofrenia a forma paranoide (paranoia allucinatoria) con iniezioni di autosangue nei lobi prefrontali (autoe-

- moterapia cerebrale). Comunicazione all' Associazione Napoletana dei Medici e Naturalisti nella seduta del 24 giugno 1938 (*L'Ospedale Psichiatrico*. Anno VI, fasc. V, Napoli, Settembre 1938, XVI).
- MARIOTTI (E.). — L'autoemoterapia cerebrale. Tecnica operatoria (*L'Ospedale Psichiatrico*. Anno VI, fasc. IV, Napoli-Luglio, 1938, XVI).
- MEYER KURT. — Sur des anticorps à affinités multiples (*Annales Inst. Pasteur*, 1936, t. I, p. 684).
- 4) MONIZ (E.). — Tentatives opératoires dans le traitement de certaines psychoses. Paris, Masson 1936.
- PUUSEPP (L.). — Tentativi di terapia chirurgica dell' epilessia essenziale (*Riforma medica*, LIV, 1938, n° 11).
- ROUX et BORREL. — Tétanos cérébral et Immunité contre le tétanos (*Annales Inst. Pasteur*, 1898, p. 225).
- 5) BUSCAINO (V. M.). — Nuovi dati sulla profilassi e la cura della paral. progr. (*Boll. Soc. med. chir. Catania*, 1934, p. 278).
- CENTINI (D.). — Risultati a distanza sui paral. progr. trattati con cure piretogene in confronto a non trattati (*Rassegna Studi Psych.*, 1934, fasc. 5).
- MARI (A.). — Considerazioni sugli esiti lontani della malarioterapia nella paralisi progressiva (*Rivista Sperim. di Freniatria*, 1936, p. 115).
- NICOL (W. D.). — Results of seven years of malariatherapy of general paralysis (*Journal of Ment. Scien.*, 1932, p. 843).
- REID (B.). — P. G. Results of eight years of malariatherapy (*Journal of Ment. Science*, 1932, p. 867).
- STANLEY (A. M.). — Actual statement of 181 gener. paral. four years or more after treatment by impaludation (*Buffalo Psych. Quart.*, 1932, p. 310).
- TADDEI (G.). — Gli esiti della paralisi progressiva curata con la malaria (*Rivist. di Patolog. nerv. e ment.*, 1938, p. 503).

II

- BUSCAINO (V. M.). — Ricerche sperimentali sulle zolle di disintegrazione a grappolo (*Atti. VIII. Cong. Soc. Neurologia*. Napoli, 1929).
- Istopatologia dell'encefalo di dementi precoci e « zolle di disintegrazione a grappolo » nel triennio 1929-31 (*Rivista di Patolog. nerv. e ment.*, vol. XXXIX, fasc. 2, 1932).
- CAJAL (R. y.). — Histologie du système nerveux de l'Homme et des Vertébrés. Ed. Maloine, Paris, 2 volumes, 1909-1911.
- CANZIANI (G.). — Studi sulla nevrogia patologica nell' uomo. Nota I.

- Paralisi progressiva (*Rivista di Patolog. nerv. e ment.* vol. XLI, fasc. 3, 1933, p. 627).
- Contributo allo studio delle alterazioni istopatologiche nell' encefalo dei paralitici malarizzati (*Rivista di Patolog. nerv. e ment.* Anno XL, vol. XLVI, 1935, p. 543).
- CONE (W.). — Acute pathologic changes in neuroglia and in microglia (*Archives of Neurology and Psychiatry*, vol. 20, H. I., 1928, p. 34).
- DEDIEU-ANGLADE (Roger). — La P. G. sans méningite. Étude clinique et anatomo-pathologique (*Thèse*, Bordeaux, 1924).
- FERRARO (A.). — Acute swelling of oligodendroglia and grapelike areas of disintegration (*Archiv. of Neurology*, vol. XX, 1928, p. 1065).
- GRYNFELDT (E.). — Mucocytes et leur signification dans les processus d'inflammation chronique des centres cérébrospinaux (*C. R. Soc. Biol.*, Paris, vol. 89, f. 11, 1923, p. 1264).
- JELLIFE (S. E.). — Les espaces lymphatiques de Virchow-Robin dans la P. G. (*Journal of nerv. and ment. disease*, 1913, p. 467).
- LONGO (V.). — La nevrogliia dei nuclei della base di paralitici progressivi malarizzati e non malarizzati (*Rivista di Patolog. nerv. e ment.*, Anno XL, vol. XLVI, 1935, p. 508).
- LUGARO. — Morte nevrogliica (*Minerva Medica*, 1937, n° 9, cité par A. Bertolani : in *Periscopio. Rivista Sperim. di Freniatria*, 1937, p. 231).
- MARI (A.). — Sulle variazioni del quadro istopatologico della paralisi progressiva in seguito alla inoculazione della malaria (*Rivista di Patolog. nerv. e ment.*, vol. XXXVII, anno 1931).
- PAGÈS (P.). — Quelques considérations sur la dégénérescence muqueuse de l'oligodendrogliie *Revue Neurologique*, an. XXXVII, t. I, n° 6, 1930, p. 1016 (XI^e Réunion neurologique intern. annuelle, 3-4 juin 1930).
- PAGÈS, BENOIT, PELISSIER. — La dégénérescence mucocytaire de la névroglie (*L'Encéphale*, vol. 20, 1925, p. 587).
- PENFIELD (W.) and CONE (W.). — Acute swelling of Oligodendroglia : A specific type of Neuroglia change (*Transactions American neurological Association*, 1925, p. 182).
- Acute regressive changes of Neuroglia (amoeboid glia and acute swelling of oligodendroglia) (*J. f. Psychol. u. Neurol.*, 1926, t. XXXIV, p. 204).
- RIO-HORTEGA (P. del). — Concepts histogénétique, morphologique, physiologique et physio-pathologique de la microglie (*Revue neurologique*, an. XXXVII, t. I, n° 6, 1930, p. 956-982 (Rapport à la XI^e Réunion neurologique internat. annuelle, 3-4 juin 1930)).
- RIO-HORTEGA (P.) and PENFIELD (W.). — The reaction of the oligo- and microglia to brain wounds (*Bull. of the J. Hopkins Hospital*, vol. 41, n° 5, 1927).

- FORD ROBERTSON (W.). — The normal histology and pathology of the neuroglia (*J. of Mental Scien.*, 1897, p. 733).
- A text-book of Pathology in relation to mental diseases. Ed. E. Clay W. Edinbourgh, 1900.
- PENTA (P.). — Caratteri comuni e differenziali fra astroglia ed oligodendrogli ecc. (*Monitore Zoologico Italiano*. Supplem., vol. XLII, 1932).
- Studii sulla nevrogliia. I quattro tipi di oligodendrociti secondo Del Rio-Hortega (*Bolettino della Società Italiana di Biologica Sperimentale*, vol. VI, fasc. I, Gennaio, 1931).
- PENFIELD (W.). — Oligodendrogliia and its relation to classical Neuroglia. *Brain*, '47, 430, 1924.
- Phagocytic activity of Microglia in the central nervous system (*Proc. N. Y. Pathol. Soc.*, N. S., 25, n^{os} 1-5, 1925).
- Neuroglia and Microglia. The interstitial tissue of the central nervous system. (*In* : Cowdry (E.-V.) : *Special Cytology*, t. II, p. 1031, Hoeber, New-York, 1928).
- Developpement and structure of Neuroglia and Microglia (*Special Cytology* Hoeber, New-York, 1928).
- PENFIELD (W.) and BUCKLEY (R. C.). — Punctures of brain, factors concerned in gliosis and in cicatricial contraction (*Arch. of Neurol. and Psychiatry*, 1928, t. XX, p. 1).
- ROUSSY (G.) LHERMITTE (J.) et OBERLING (Ch.). — La névroglie et ses réactions pathologiques *Rapport à la XI^e Réunion neurolog. internat. annuelle*, 3-4 juin 1930, *Rev. Neur.*, 1930, t. I, p. 878-955).
- TRONCONI (V.). — Contributo allo studio del tessuto gliale in giovani animali (*Rivista di Patolog. nerv. e ment.* vol. XLII, fasc. 3, 1933).
- Studio sulla nevrogliia umana (*Rivista di Patolog. nerv. e ment.* 1935, p. 223-396).

III

- 1) ASCIONE (G.) e MARIOTTI (E.). — Esperienze di trasmissione della infezione palustre coi filtrati di sangue e di liquido cefalo-rachidiano di malarici primitivi (*Estratto dalla « Rivista di Malariaologia »*, Anno XIV, (1935), Sezione I, n^o 1).
- Ulteriori esperienze sulla filtrabilità del virus malarico (*VIII^o Congresso Naz. Ass. Ital. Fasc. Igiene*, Roma, 1932).
- Sul passaggio dei parassiti malarici nel liquido cerebro-spinale e loro comportamento verso le candele porose (*Atti R. Accademia di Scienze Mediche e Biologiche di Napoli*, 30-4-1932 ; *Rivista di Malariaologia*, 1932).
- 2) CASAGRANDE (O.) — Trattato italiano di Igiene « La Malaria », 1934.

- MARCHOUX (E.), LEROY (R.) et CHORINE (V.). — Essais infructueux de filtration du paludisme (*Bull. soc. Path. exotique*, Paris, 1933).
- SERGENT (E.) et CATANEI (A.). — Essais de filtration du virus du paludisme des oiseaux (*Bull. Soc. Path. exotique*, 1933).
- TROISIER (I.) et de SANCTIS MONALDI (T.). — L'hématozoaire du paludisme passe-t-il à travers les filtres ? (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXIII, 1933, p. 347).

IV

- BRUETSCH (W. L.) and BAHR (Max A.). — A study of the mechanism of inoculation-malaria on the histo-pathologic changes in paresis (*The Journal of Nerv. and Ment. Disease*, 1938, n° 3, p. 209).
- BRUETSCH (W. L.). — Activation of the mesenchyme with therapeutic malaria (*The Journal of Nerv. and Ment. Disease*, 1932, p. 209).
- GERSTMANN (J.). — Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse. 1 vol. Springer ed. Berlin, 1925, 2^e ed., 1928.
- BELA HECHST. — Comportement des centres végétatifs hypothalamiques dans la P. G. (*Zentralb. f. die Ges. N. und Psych.*, 1930, p. 334).
- LEROY et MEDAKOVITCH. — Paralyse générale et malariathérapie. Doin, édit., Paris, 1931.
- LHERMITTE (J.). — L'influence de la malariathérapie sur les lésions de la P. G. (*Encéphale*, 1929, p. 549).
- MARINESCO. — Quelques données sur les réactions pathologiques de la névrogie (*Rev. Neur.*, 1930, t. I, p. 992).
- OESTERLIN (Ernst). — Sur la prolifération gliale en foyer dans le paludisme et dans la fièvre bilieuse hématurique (*Zeits. f. die Ges. Neur. und Psych.*, 1920, p. 19-34).
- RUSSELL (Dorothy). — Intravital Staining of Microglia with trypan blue (*Amer. Jour. Path.*, 1929, p. 451).
- STRAUSSLER (E.) und KOSKINAS (G.). — Nouvelles recherches sur l'influence de la malariathérapie de la paralysie générale sur le processus histopathologique (*Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie*. Bd., 97, 176, 1925).
- WILSON (R. B.). — Histopathological changes following *Malaria treatment of general paralysis* The Brain, 1928, p. 440).

V

- CESTAN, LABORDE et RISER. — La perméabilité méningée n'est qu'un des modes de la perméabilité vasculaire (*Presse Médicale*, 1925, p. 1330).

- LE FÈVRE de ARRIC et MILLET. — L'influence pexique de l'urotropine sur l'intoxication tétanique par voie sanguine (*Soc. Biol.*, 1926, p. 1443).
- MALAMUD (W.). — Studies on the « blood-cerebrospinal fluid barrier » permeability changes in mental disease (Boston Society of Psychiatry and neurology) (*The Journ. of Nerv. and Ment. Disease*, 1928, 12, p. 614).
- VON MONAKOW et ses élèves. — Un grand nombre de publications dans les revues suisses, françaises, allemandes.
- MUTERMILCH, DELAVILLE et BÉLIN (J.). — Passage du bismuth à travers la barrière vasculo-méningée (*C. R. Soc. Biol.* 1927 p. 957).
- NAGEOTTE (J.). — Phénomènes de sécrétion dans le protoplasma des cellules névrogliales de la substance grise (*C. R. Soc. Biol.*, 1910, p. 1068).
- OBERLING (Ch.). — Les tumeurs des méninges (*Bull. Ass. Franç. pour l'étude du cancer*, 1922, p. 365).
- PASSEK (M. P.). — Des conditions de l'apparition des substances colorantes dans le parenchyme du cerveau (Contribution à l'étude de la possibilité du traitement chirurgical de la P. G.) (*Revue de Psychiatrie, neurologie et psychol. expér.* (en russe), août-décembre 1913).
- RISER. — Le liquide céphalo-rachidien. Masson éd., Paris 1929 et thèses de ses élèves :
- LABORDE. — Études sur le liquide céphalo-rachidien (*Thèse*, Toulouse, 1924) ;
 - PLANQUES. — Contrib. à l'étude de la perméabilité méningée à l'absorption (*Thèse*, Toulouse, 1930) ;
 - R. PETEL. — De la barrière hémato-méningo-encéphalique (*Thèse*, Toulouse, 1934) ;
- Le liquide céphalo-rachidien et la physio-pathologie ventriculo-méningée (*Biologie médicale*, 1936, p. 573).
- RISER et SOREL (Raymond). — L'origine du liquide céphalo-rachidien (*Presse Méd.*, 1928, p. 1123).
- SCHALTENBRAND et BAILEY (P.). — The cerebral perivascular piaglia membrane (*Journ. of Psych. and Neurol.*, 1928, p. 199).
- SÉZARY (A.) et BARBÉ (A.). — Paralysie générale. Les traitements modernes. Doin édit., Paris, 1930.
- SPERANSKY (D.). — Mécanisme des lésions segmentaires du cerveau et leur rôle dans la pathogénie de certains processus généraux et locaux (*Ann. Inst. Pasteur*, 1929, p. 1021 et même recueil. 1928).
- STERN, GAUTIER et collaborateurs. — Nombreux travaux épars à partir de 1917 dans : *Compt. Rend. Soc. Biol.* ; *Arch. suisses de Neur. et de Psych.* ; *Arch. intern. de Physiologie* ; *Rev. Neur.*
- ZAND (Nathalie). — Les plexus choroïdes. Masson éd., Paris, 1930.

VI

- ALPERS (B.). — The reaction of the central nervous system to experimental urea intoxication (*Archives of Neurology and Psychiatry*, vol. 24, 1930).
- CATOLA (G.). — Contributo all'anatomia patologica della Paralisi Progressiva. Alterazioni viscerali (*Rivista di Patolog. nerv. e ment.*, vol. XV-1910, p. 1).
- CURTI (G.). — Alterazioni istologiche del sistema nervoso centrale nell'intossicazione sperimentale acuta da idrato di idrazina (*Rivista di Patolog. nerv. e ment.*, vol. XII, 1933, fasc. I).
- DUJARDIN. — Le liquide céphalo-rachidien dans la syphilis. Bruxelles et Paris, 1921.
- GAROFEANU (M.). — Réaction de la microglie et de la névroglie dans l'anémie expérimentale (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, Paris, vol. 97, 1927, 11, p. 1439).
- GAROFEANU (M.) et ORSTEIN (I.). — Réaction de la microglie dans l'inanition (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. XCIX, 1929, p. 1179).
- GOZZANO (M.). — Quelques observations sur l'origine de la microglie (*Rev. Neur.*, 1930, I, p. 1024).
- GUIRAUD (P.). — Polymorphisme de la syphilis encéphalique (*Annales Médico-psychologiques*, n° 3, octobre 1925).
- HAUPTMANN (A.). — Complément à ma théorie de la métasyphilis, basée sur les données fournies par les recherches récentes (*Zeits. Neurol.*, 1930, p. 101).
- JAUREGG (W. v.). — Combien de syphilitiques deviennent P. G. ? (*Zeits. Neurol.*, 1930, p. 576).
- KLIPPEL. — Les paralysies générales progressives. Paris, 1898.
- MARCHAND (L.). — Maladies mentales (*Etudes anatomo-biologiques*, Le-grand, édit. Paris, 1939).
- MARCHAND (L.) et COURTOIS (A.). — Les encéphalites psychosiques. Le François édit., Paris, 1935.
- MARCHAND (L.) et PETIT (G.). — Encéphalite aiguë toxique expérimentale (*Rev. Neur.*, 1935, 11, p. 873).
- MARCOVITZ and ALPERS. — Swelling of the microglia. Reaction to intoxication (*Arch. of Neur. and Psych.*, 1934, p. 1045).
- GOITIRÔ SUDÔ. — Des lésions cérébrales chez les P. G. (*Psychiatr. Klin. Okayama Igakkai Zasshi*, 1931, p. 2412).
- VIZIOLI (F.). — La microglia e l'oligodendroglia nelle intossicazioni sperimentali e nelle alterazioni post mortem (*Rivista di Neurologia*, 1929, p. 365).

TABLE DES MATIÈRES

I. — <i>La Thérapeutique intracérébrale de la Paralysie générale</i> . . .	1
1. L'impaludation cérébrale	1
2. L'antitoxinothérapie cérébrale	14
3. L'hémothérapie cérébrale	20
II. — <i>Modes d'action de la thérapeutique intracérébrale</i>	27
1. Action sur l'histopathologie de la Paralysie générale	27
2. La forme filtrante du paludisme : le paludisme « cérébral »	59
3. Action du paludisme « périphérique » sur la Paralysie générale	64
4. La barrière héméo-encéphalique	71
III. — <i>Pathogénie de la Paralysie générale</i>	102
IV. — <i>Conclusions</i>	114
V. — <i>Bibliographie</i>	121

Imprimé par R. BUSSIÈRE
à Saint-Amand (Cher), France. — 24-1-1940.

